

**Nucleophile Additionen an N-Glycosylnitrone.
Asymmetrische Synthese von N-Hydroxy- α -aminophosphon-
säuren und von α -Aminophosphonsäuren.**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
Rolf Huber
von Wädenswil

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. A. Vasella

Zürich 1988
Zentralstelle der Studentenschaft



**Nucleophile Additionen an N-Glycosylnitrone.
Asymmetrische Synthese von N-Hydroxy- α -aminophosphon-
säuren und von α -Aminophosphonsäuren.**

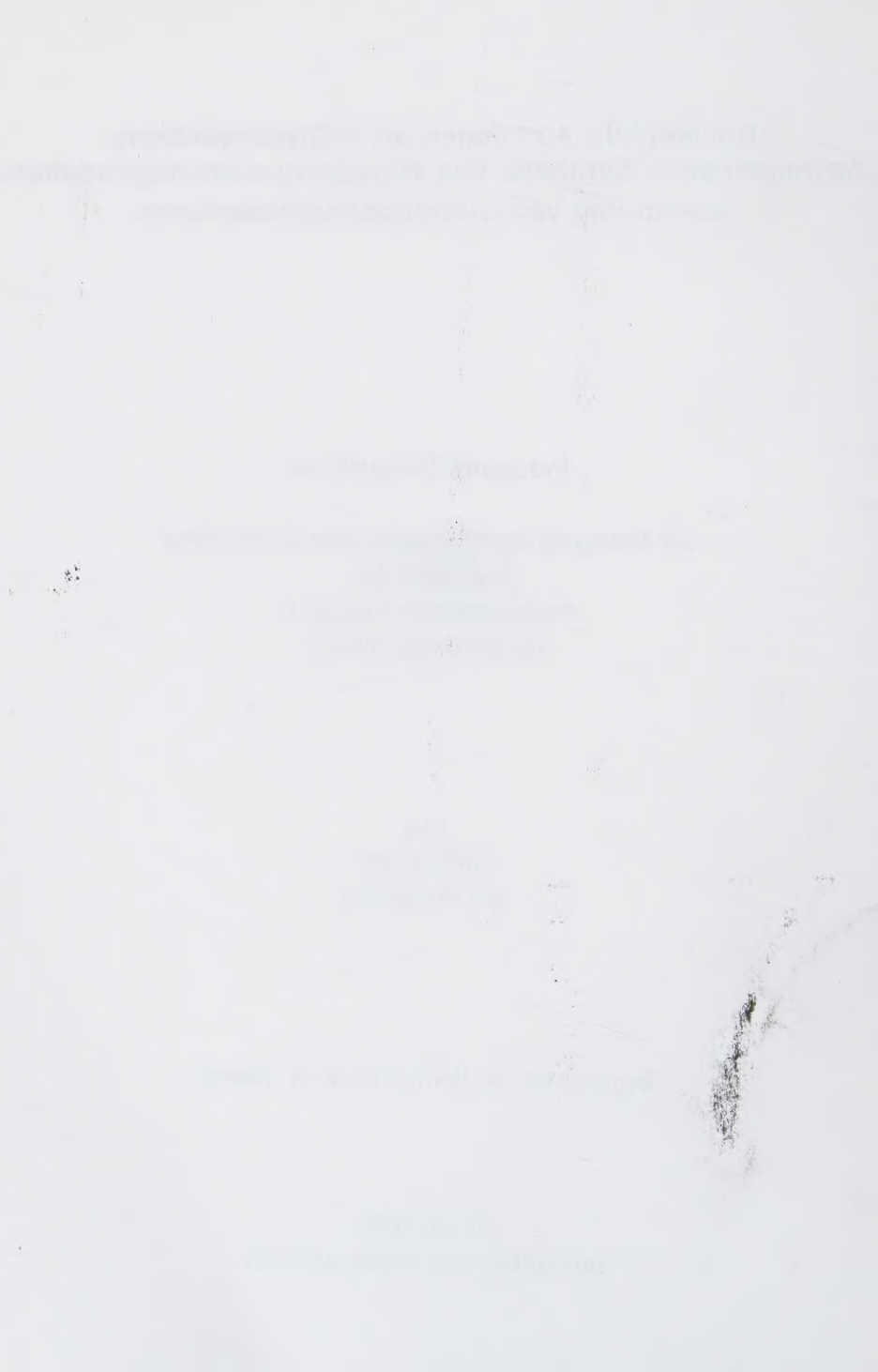
Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
Rolf Huber
von Wädenswil

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. A. Vasella

Zürich 1988
Zentralstelle der Studentenschaft

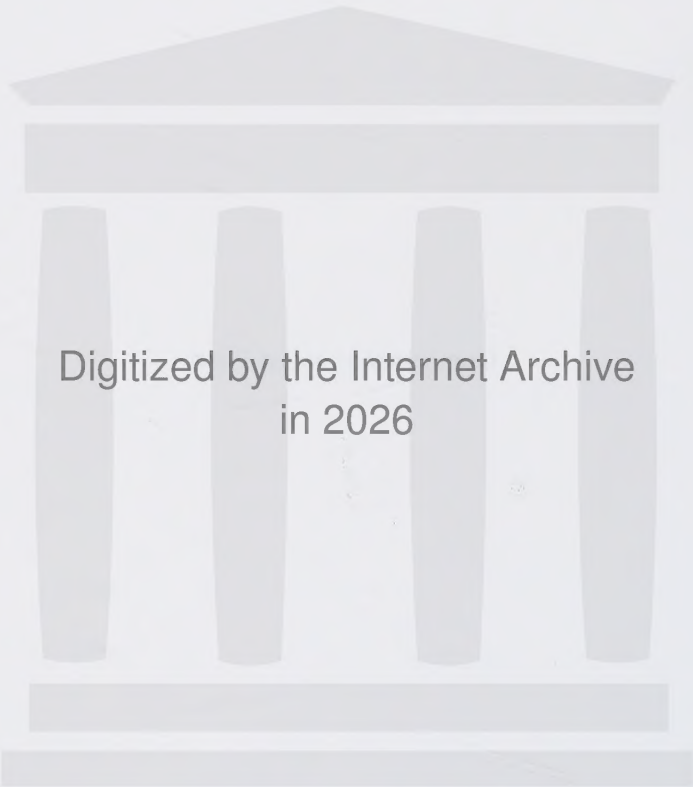


Meinem Lehrer

Herrn Professor Dr. A. Vasella

danke ich für seine vielseitige Unterstützung und die Freiheit in der Ausführung dieser Arbeit.

Dem Andenken meiner Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0012

Quand ils purent recouvrer la parole, ils se demandèrent quelle était la cause de tant d' infortunes, de la dernière surtout ? et ils n'y comprenaient rien, sinon qu'ils avaient manqué périr. Pécuchet termina par ces mots :

« C'est que, peut-être, nous ne savons pas la chimie ! »

(*Gustave Flaubert* , Bouvard et Pécuchet)

Inhaltsverzeichnis

A Theoretischer Teil

1	Einleitung	1
1.1	Asymmetrische Synthese - Asymmetrische Reaktion: Begriff und Klassifizierung	2
1.2	Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese	4
1.2.1	Kohlenhydrate als Bausteine	4
1.2.2	Kohlenhydrate als Hilfsstoffe	4
1.2.3	Kohlenhydrate als kovalent gebundene Hilfsstoffe	5
1.2.3.1	Kohlenhydrate als nicht-glycosidisch verknüpfte Hilfsstoffe ..	6
1.2.3.2	Kohlenhydrate als glycosidisch verknüpfte Hilfsstoffe	8
1.3	Die Bedeutung des kinetischen anomeren Effekts bei asymmetrischen Reaktionen	13
1.3.1	Der anomere Effekt	13
1.3.2	Der kinetische anomere Effekt	17
1.3.3	Der kinetische anomere Effekt in der asymmetrischen Synthese mit N-Glycosylverbindungen	19
1.3.3.1	1,3-dipolare Cycloadditionen von N-Glycosylnitronen	19
1.3.3.2	Diels-Alder Additionen von 1-Nitroso-furanosylchloriden ...	23
1.3.3.3	Strecker-Synthese mit N-Glycosyliminen	23
2	Ziele der Arbeit	24
2.1	Die experimentelle Abklärung der Bedeutung des kinetischen anomeren Effekts bei der Addition von Nucleophilen an N-Glycosylnitronen	25
2.2	Asymmetrische Synthese von α -Aminophosphonsäuren und von N-Hydroxy- α -Aminophosphonsäuren	26
3	Aminophosphonsäuren	29
3.1	Natürlich vorkommende Phosphonsäuren	29
3.2	α -Aminophosphonsäuren	31
4	Ergebnisse	35

4.1	Synthese von C-Alkyl- und C-Aryl-N-glycosylnitronen	35
4.2	Synthese von N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren und von α -Aminophosphonsäuren	39
4.2.1	Addition von Dialkylphosphiten an C-Alkyl-N-glycosylnitronen ..	39
4.2.1.1	Synthese von Phosphaserin	39
4.2.1.2	Synthese von Phosphavalin	47
4.2.1.3	Synthese von Phosphaalanin	49
4.2.2	Bestimmung der Enantiomerenreinheit von α -Amino- phosphonsäuren	51
4.2.3	Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an C-Aryl- N-glycosylnitronen	55
4.2.3.1	Synthese von N-Hydroxyphenylphosphaglycin und Phenylphosphaglycin	55
4.2.3.2	Synthese von N-Hydroxy-(tert-butyl)phenylphosphaglycin und (tert-Butyl)phenylphosphaglycin	60
4.2.4	Untersuchungen zum Einfluss des Nitron-C-Substituenten bei säurekatalysierten Phosphitadditionen	61
4.2.4.1	Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron 102	61
4.2.4.2	Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron 101	62
4.2.4.3	Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron 103	62
4.3	Rationalisierung der Selektivität der Phosphitaddition	65
4.3.1	Beeinflussung der Drehbarkeit um die C(1')-N-Bindung - Strukturvorschläge für Katalysator-Nitron-Komplexe	66
4.3.2	Angriffsrichtung des Nucleophils	72
4.3.3	Rationalisierung der gefundenen Diastereoselektivitäten	73
4.4	Voruntersuchungen zur Bedeutung des kinetischen anomeren Effekts bei der nucleophilen Addition von Phosphiten an N-Glycosylnitronen	77
4.4.1	Problemstellung	77
4.4.2	Synthese von Pseudozuckernitronen	78
4.4.3	Vergleich der Reaktivität von N-Glycosylnitronen und Pseudozuckernitronen	83
4.4.3.1	Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das N-Glycosylnitron 104	83
4.4.3.2	Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Pseudozuckernitron 180 ..	84
4.4.3.3	Interpretation der Ergebnisse	86

B Experimenteller Teil

1	Allgemeines	89
2	Herstellung von N-Glycosylnitronen	92
3	Addition von Dialkylphosphiten an N-Glycosylnitrone	96
4	Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an N-Glycosylnitrone	121
5	Bestimmung der Enantiomerenreinheit von α -Aminophosphonsäuren ..	132
6	Synthese von N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-pseudo- β -L-gulofuranosyl)- phenylmethan-imin N-Oxid 180	140
7	Vergleich der Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an das N-Glycosylnitron 104 und das Pseudozuckernitron 180	150

C	Zusammenfassung	155
---	-----------------------	-----

D	Literaturverzeichnis	158
---	----------------------------	-----

E	Danksagung	167
---	------------------	-----

F	Curriculum Vitae	168
---	------------------------	-----



THEORETISCHER TEIL

1 Einleitung.

Die Tatsache, dass von chiralen Verbindungen oft nur ein Enantiomeres physiologisch wirksam ist, führt dazu, dass immer effizientere Zugänge zu enantiomerenreinen Verbindungen gesucht werden.

Die Enantiomerenreinheit von Verbindungen wird durch den Enantiomerenüberschuss (e.e.¹⁾) ausgedrückt [1]:

$$\text{e.e. (in \%)} = 100 \times (F_+ - F_-)/(F_+ + F_-),$$

wobei F_+ , resp. F_- der Molenbruch des Haupt-, resp. des Nebenenantiomeren ist.

Der Enantiomerenüberschuss beschreibt die Zusammensetzung eines Enantiomerengemisches, ohne die physikalische Messmethode anzugeben, mit der er bestimmt wurde. Darin unterscheidet er sich von der optischen Reinheit (o.p.), die auf eine wohldefinierte experimentelle Grösse zurückgeht:

$$\text{o.p. (in \%)} = 100 \times [\alpha]/[A],$$

wobei $[\alpha]$ die spezifische Drehung des Gemisches und $[A]$ die spez. Drehung des reinen Enantiomeren ist.

Die Methoden zur Gewinnung von enantiomerenreinen Verbindungen lassen sich in folgende drei Gruppen gliedern:

Die Isolierung von Naturprodukten. Dieser älteste, auch heute noch beschrittene Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen ist auf natürlich vorkommende Strukturtypen beschränkt und wird durch die Verfügbarkeit von Rohstoffen und durch den Aufwand bei der Isolierung weiter eingengt. Oft ist nur ein Enantiomeres

¹⁾ Enantiomerenreinheit (engl. enantiomeric excess) wird in dieser Arbeit als e.e. abgekürzt, da diese Abkürzung auch im deutschen Sprachraum verbreitet ist. Auf gleiche Weise werden Diastereomerenüberschuss (diastereomeric excess) als d.e. und optische Reinheit (optical purity) als o.p. abgekürzt.

zugänglich; und nicht immer ist die Enantiomerenreinheit vollständig [2].

Die Racematspaltung. Pasteur hat bereits Mitte des letzten Jahrhunderts die drei grundsätzlichen Techniken dieser noch immer wichtigen Methode angewandt:

i) spontane Racematspaltung und Auslesen (1848, Natrium-Ammonium-Salz der (+)und (-)-Weinsäure [3]).

ii) Überführung der Enantiomeren in Diastereomere und Trennung der Diastereomeren (1853, Trennung der diastereomeren Brucin- oder Chininsalze von racemischer Weinsäure durch Kristallisation [4]).

iii) Enzymatische (= kinetische) Spaltung (1858, (-)-Weinsäure mit *Penicillium glaucum* [5]).

Die heute im Labormassstab routinemässig durchgeführte chromatographische Trennung von Enantiomeren auf chiralen stationären Phasen, sowie die chromatographische Trennung von Diastereomeren auf achiralen stationären Phasen sind unter dem Gesichtspunkt diastereomerer Wechselbeziehungen mit der Trennung von Diastereomeren durch Kristallisation gleichzusetzen.

Die asymmetrische Synthese. Die asymmetrische Synthese²⁾ ist sowohl präparativ als auch zur Aufklärung von Reaktionsmechanismen wichtig. In der hier vorgestellten Arbeit haben beide Aspekte eigenständigen Wert. Es werden asymmetrische Synthesen beschrieben, die ausgehend von Kohlenhydratderivaten zu enantiomerenreinen α -Aminophosphonsäuren führen. Auf Begriff und Klassifizierungsversuche von asymmetrischen Synthesen wird in Abschnitt 1.1 kurz eingegangen. Die Verwendung von Kohlenhydraten in der asymmetrischen Synthese wird in Abschnitt 1.2 dargestellt; die mechanistische Besonderheit einer Gruppe dieser Anwendungen wird in Abschnitt 1.3 hervorgehoben.

1.1 Asymmetrische Synthese - Asymmetrische Reaktion: Begriff und Klassifizierung.

Der sich mit der Entwicklung der Chemie wandelnde Begriff "asymmetrische Synthese" war nie frei von Kontroversen. 1904 definierte *Marckwald* diesen Begriff wie folgt [8]:

²⁾ Asymmetrische Synthesen in Gegenwart von Enzymen ([6,7]), wobei die Enzyme in Mikroorganismen, in isolierter oder immobilisierter Form vorliegen können, sind in gewisser Hinsicht mit der Isolierung von Naturprodukten gleichzusetzen, können aber auch als "biochemische" asymmetrische Synthesen angesehen werden. Auf biochemische Verfahren wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

"Asymmetrische Synthesen sind solche, welche aus symmetrisch konstituierten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch aktiver Stoffe, aber unter Vermeidung jedes analytischen Vorganges, optisch aktive Substanzen erzeugen"³⁾. Diese enge Fassung, welche den 1904 bereits bekannten Aufbau von Kohlenhydraten durch die Cyanhydrinsynthese [11] nicht in die Definition aufnahm, wurde von *Morrison* und *Mosher* erweitert (1971, [12], p.4):

"In its broadest interpretation, an asymmetric synthesis is a reaction in which an achiral unit in an ensemble of substrate molecules is converted by a reactant into a chiral unit in such a manner that the stereoisomeric products are produced in unequal amounts".

Izumi und *Tai* [13] kommentieren diese Begriffserweiterung ([13], p.74):

"In a sense, (this) definition was based on the development of instrumental techniques which permitted the separation and analysis of different diastereomers." Sie kritisieren diese Definition in zwei Punkten: Einmal sei der Ausdruck "asymmetric synthesis" ungenau ("operational term")⁴⁾; sie ersetzen diesen durch den Ausdruck "asymmetric reaction". Im weiteren sollte eine Definition berücksichtigen, ob die Reaktionsprodukte Diastereomere oder Enantiomere sind. Dies gelingt ihnen mit Hilfe des Begriffes Differenzierung ("Differentiation"), mit welchem sie asymmetrische Reaktionen in enantiodifferenzierende und diastereodifferenzierende einteilen ([13], p.77, p.79): "Enantiodifferentiating reactions are those in which differentiation is produced by a chirality in the reagent or environment of the reaction system". Und: "Reactions performed under the influence of chirality in the substrate molecule are referred to as diastereodifferentiating reactions". Beide Kategorien lassen sich noch weiter in "face-", "topos-" oder "isomer-differentiation" unterteilen: "face-differentiation" liegt vor, wenn die differenzierende Reaktion an einem prochiralen sp^2 -Zentrum erfolgt; bei "topos-", resp. "isomer-differentiation" wird ein prochirales sp^3 -, resp. ein chirales sp^3 -Zentrum verändert.

3) *Marckwald* wollte mit dieser Definition das neuartige der von ihm in Gegenwart von Brucin ausgeführten (asymmetrischen) Decarboxylierung von Methylethylmalonsäure hervorheben [9]. Es wurde ihm entgegengehalten [10], seine asymmetrische Synthese unterscheide sich grundsätzlich nicht von der Pasteur'schen Methode (Racematspaltung).

4) *Morrison* und *Mosher* haben diesen Einwand bereits mit der Erläuterung zu ihrer Definition entkräftet ([12], p.6): The present broader definition differs from the classical *Marckwald* description in that it concentrates on the specific reaction where the new chiral unit is created instead of considering the sequence of reactions including the one whereby the inducing chiral reagent is removed from the product.

Seebach [14] weist darauf hin, dass Ausdrücke wie asymmetrische Synthese, asymmetrische Reaktion, asymmetrische oder chirale Zentren, usw. begrifflich falsch sind: Eine Synthese oder Reaktion ist nicht asymmetrisch auch wenn im Verlauf

Seebach und *Prelog* [15] haben ein auf dem CIP-(*Cahn-Ingold-Prelog*)-System basierendes Verfahren zur Spezifikation des sterischen Verlaufes von asymmetrischen Synthesen⁵⁾ vorgeschlagen; dabei wird die relative Topizität der gegenseitigen Annäherung der Reaktanden verwendet.

In dieser Arbeit werden die Begriffe asymmetrische Synthese und asymmetrische Reaktion in der ursprünglichen Wortbedeutung von Synthese und Reaktion verwendet.

1.2 Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese.

1.2.1 Kohlenhydrate als Bausteine.

Kohlenhydrate sind als hochfunktionalisierte, enantiomerenreine, leicht zugängliche Naturstoffe potentielle Ausgangsmaterialien in der asymmetrischen Synthese. Sie werden vor allem als "Bausteine" ("chiral building blocks") für den Aufbau von enantiomerenreinen Verbindungen eingesetzt, häufig zur Synthese von Naturstoffen. Für die vorliegende Arbeit sind diese zahlreichen und präparativ wertvollen Anwendungen, die von verschiedenen Autoren zusammengefasst wurden [16,17], weniger von Interesse.

Das Augenmerk gilt der Verwendung von Kohlenhydraten als enantiomerenreine Hilfsstoffe. Dieser Einsatz von Kohlenhydraten, der nahezu unbedeutend ist, was den Umfang und die präparativen Anwendungen anbelangt, wird im nächsten Abschnitt ausführlich besprochen.

1.2.2 Kohlenhydrate als Hilfsstoffe.

Die Anwendungen von Kohlenhydraten als chirale Hilfsstoffe lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

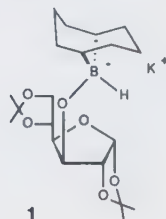
derselben asymmetrische Strukturelemente gebildet werden; ein Zentrum ist definitionsgemäss weder asymmetrisch noch chiral.

⁵⁾ Die in diesem Zusammenhang diskutierten diastereoselektiven Reaktionen von prochiralen Edukten, die zu diastereomeren Enantiomerenpaaren führen, wie z.B. diastereoselektive Aldol-, Nitroaldol- oder Michaeladditionen, sind nach *Izumi* und *Tai* keine "asymmetrischen Reaktionen", da die Chiralität erst im Verlauf der Reaktion entsteht. Sie sind jedoch "asymmetrische Synthesen" nach der Definition von *Mosher* und *Morrison*, da Diastereomere in ungleichen Verhältnissen gebildet werden.

1) Asymmetrische Synthesen, bei denen das Kohlenhydrat *nicht kovalent* an das Substrat⁶⁾ gebunden ist. Hierzu gehören:

-) Enantiomerenreine Liganden von chiralen Rhodium-(I)-Katalysatoren in asymmetrischen Hydrierungen [18-21] und asymmetrischen Hydrosilylierungen [22,23].
-) Enantioselektive Reagentien wie Lithiumaluminiumhydrid/Kohlenhydrat- und Natriumborhydrid/Kohlenhydrat-Komplexe [24-27], sowie chirale Borhydride mit Kohlenhydratsubstituenten [28,29].
-) Kohlenhydrate als chirale Lösungsmittelzusätze in Grignard-Reaktionen [17,30].

Aus all diesen Beispielen ist von aktuellem präparativen Interesse nur das chirale Borhydrid **1**, mit welchem α -Ketoester mit Enantioselektivitäten von 86-96% [28] und Phenone mit Enantioselektivitäten von 93-96% reduziert werden [29].



2) Asymmetrische Synthesen, bei denen das Kohlenhydrat *kovalent* an das Substrat gebunden ist.

Im folgenden wird ausschliesslich auf diese Verwendung von Kohlenhydraten eingegangen, da in der hier vorgestellten Arbeit Kohlenhydrate als kovalent gebundene Hilfsstoffe eingesetzt wurden.

1.2.3 Kohlenhydrate als kovalent gebundene Hilfsstoffe.

Die in diesem Abschnitt behandelten asymmetrischen Synthesen werden aufgrund eines strukturellen Kriteriums in zwei Gruppen geteilt: in Synthesen, bei denen das Kohlenhydrat glycosidisch mit dem Substrat verknüpft ist und in solche, bei denen das Kohlenhydrat auf andere Weise mit dem Substrat verknüpft ist. Diese Unterteilung drängt sich auf, da bei glycosidischer Verknüpfung, unter noch näher zu bezeichnenden Randbedingungen, ein stereoelektronischer Effekt die Reaktivität beeinflussen kann. Diese als kinetischer anomerer Effekt bezeichnete Beeinflussung wird weiter unten ausführlich diskutiert (Abschnitt 1.3.3).

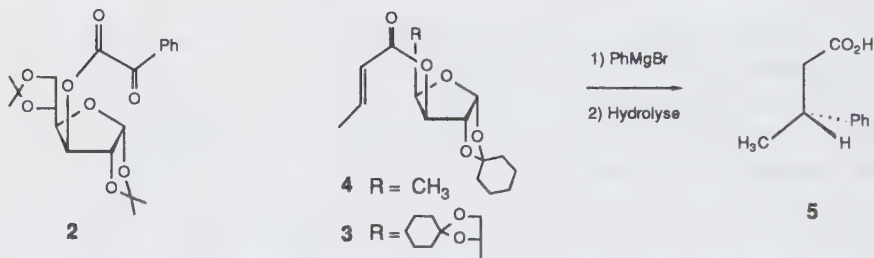
Im folgenden Überblick werden die asymmetrischen Reaktionen nach ihren Reaktionstypen unterteilt.

⁶⁾ Mit Substrat ist die prochirale Struktureinheit gemeint, welche der enantiomerenreinen Zielverbindung zugrunde liegt.

1.2.3.1 Kohlenhydrate als nicht-glycosidisch verknüpfte Hilfsstoffe.

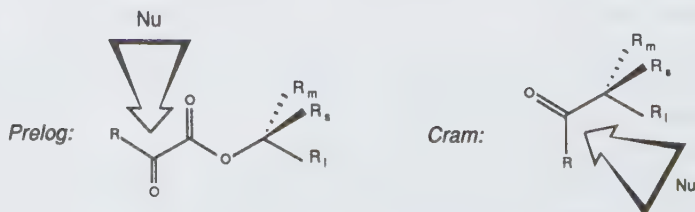
Grignard-Reaktionen. Die 1,2 Additionen von Grignard Reagentien an α -Keto-ester von Kohlenhydraten, wie z.B. **2** (Schema 1) führen i.a. zu Diastereomeren-überschüssen von 20-40% [31]. Nur die Addition des sterisch anspruchsvollen Cyclohexylmagnesiumbromides an **2** erfolgte mit höherer Diastereoselektivität (70% [17]).

Schema 1



Die Diastereoselektivität der Addition von Grignard-Reagentien an Ester von α -Ketosäuren mit chiralen Alkoholen wurde von Prelog rationalisiert.⁷⁾ Diese

⁷⁾ Die ersten Rationalisierungen einer Stereodifferenzierung in der asymmetrischen Synthese stellen die Stereomodelle von Cram (1952 [32] für Aldehyde und Ketone) und Prelog (1953 [33] für α -Ketoester) dar. Diese Modelle, die einen kinetisch kontrollierten Verlauf der Reaktion voraussetzen, erklären die Bevorzugung einer Angriffsrichtung des Nucleophils auf die Carbonylgruppe durch unterschiedlicher sterische Wechselwirkungen zwischen dem Nucleophil und den Substituenten des dem Angriffsort nächst benachbarten chiralen Zentrums. Als reaktive Konformationen der Carbonylkomponente wurden vorgeschlagen:



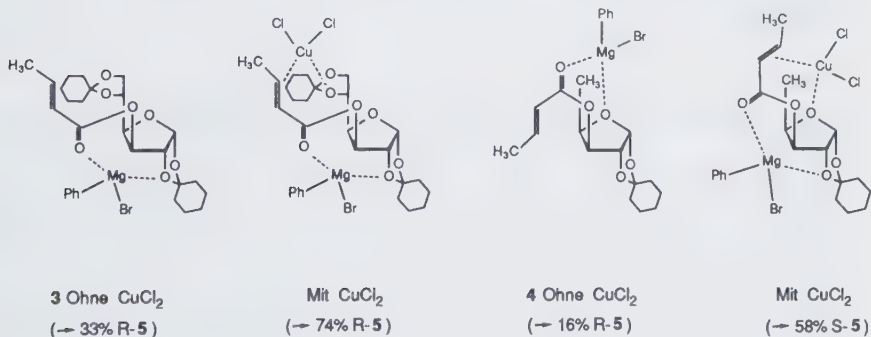
R_s, R_m, R_i: kleiner, mittlerer, grosser Substituent

Cram hat später sein Modell verfeinert, indem er die Natur des Substituenten mitberücksichtigte [34]. Analoge Modelle mit anderen Prämissen wurden von Felkin

Additionen gelangten präparativ zu keiner Bedeutung, hingegen wurden sie mit Erfolg zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Alkoholen eingesetzt.

Die 1,4-Addition von Phenylmagnesiumbromid an den Crotonsäureester **3** zeigt die Bedeutung der Komplexierung von Metallionen mit Kohlenhydraten (*Schema 1 & Abb. 1*). Die unkatalysierte Addition führte zu **5** mit einem Überschuss des (R)-Diastereomeren von 33% bei 12% chemischer Ausbeute; in Gegenwart von CuCl_2 wurde die Ausbeute an **5** auf 58% und der Diastereomerenüberschuss auf 74% (R) erhöht. Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid an den Ester **4**, dessen Kohlenhydratteil weniger Komplexierungsstellen besitzt als derjenige von **3**, erhielt man ohne CuCl_2 -Katalyse das (R)-Diastereomere mit 16% Anreicherung; in Gegenwart von CuCl_2 resultierte hingegen das (S)-Diastereomere mit 58% Überschuss [39]. Die Autoren erklärten die Selektivitätsunterschiede durch die Bildung von verschiedenen, von Mg^{2+} oder Cu^{2+} unterschiedlich komplexierten Konformeren. Grundsätzlich ist gegen diese Rationalisierung nichts einzuwenden. Allerdings bleibt fraglich, ob in den vier angeführten Fällen jedesmal Komplexierungseffekte eine entscheidende Rolle spielen.

Abbildung 1: komplexierte Konformeren von **3** und **4**.

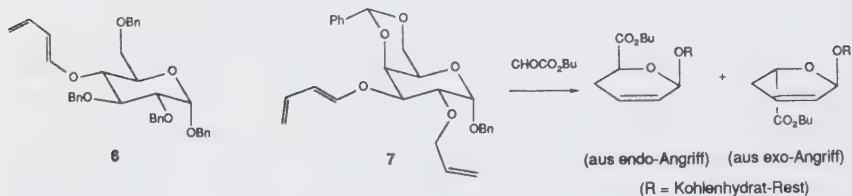


Katalytische Hydrierungen. Die katalytische Hydrierung von Phenylglyoxylsäureestern verschiedener Kohlenhydratderivate, wie z. B. **2** (*Schema 1*, S. 6), mit H_2 in Gegenwart von Raney-Nickel, sowie mit H_2 in Gegenwart von Pd in saurem oder basischem Medium, führte zu präparativ nicht befriedigenden Diastereomerenüberschüssen [40]. Die beste Diastereoselektivität von 45% wurde mit dem

[35], Cornforth [36], Karabatsos [37], u.a. [38] vorgeschlagen.

Glucosederivat **2** in Gegenwart von Raney-Ni erreicht⁸⁾. Diese Hydrierungen konnten auch mit Prelog's Regel rationalisiert werden.

Schema 2



Cycloadditionen. Kohlenhydrat-Dienoläther wie z.B. **6** und **7** (Schema 2) zeigten in einer Diels-Alder Reaktion mit Brenztraubensäurebutylester eine ausgeprägte diastereofaciale Selektivität (re:si 4:96 für **6** und re:si 97:3 für **7**, [42]) bei fehlender endo/exo Selektivität des Dipolarophils (ca. 1:1). Die Bedeutung dieser Cycloadditionen liegt mehr in dem von den Autoren angestrebten Aufbau von Di- und Tri-sacchariden, als in der asymmetrischen Synthese von enantiomerenreinen Alkoxydihydropyranen.

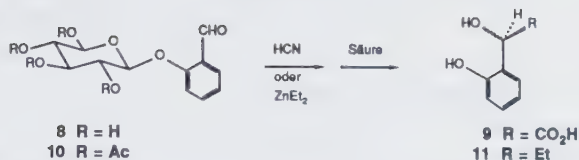
1.2.3.2 Kohlenhydrate als glycosidisch gebundene Hilfsstoffe.

Kohlenhydrate, als über das anomere Zentrum (= glycosidisch) gebundene Chiralitätsinduktoren, wurden von E. Fischer [43] bereits 1903 in die asymmetrische Synthese eingeführt (Schema 3). Die Addition von Blausäure an das Glucosid von Salicylaldehyd (**8**, Helicin) und die nachfolgende Hydrolyse führten zu (+)-ortho-Hydroxymandelsäure **9** mit geringer optischen Reinheit (3% nach [44]); allerdings zweifelte Fischer an der Beweiskraft des gemessenen spezifischen Drehwerts ($[\alpha]_D = +1.3$ bis $+1.9^\circ$), da es nicht gelang, die optisch aktive Säure in reinem Zustand zu gewinnen.

Die Addition von ZnEt_2 an **10** gab nach Hydrolyse und Destillation den Alkohol **11** in optisch inaktiver Form.

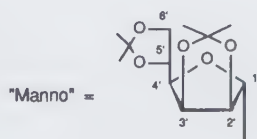
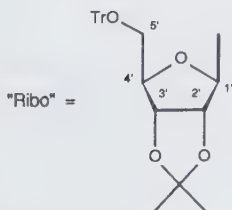
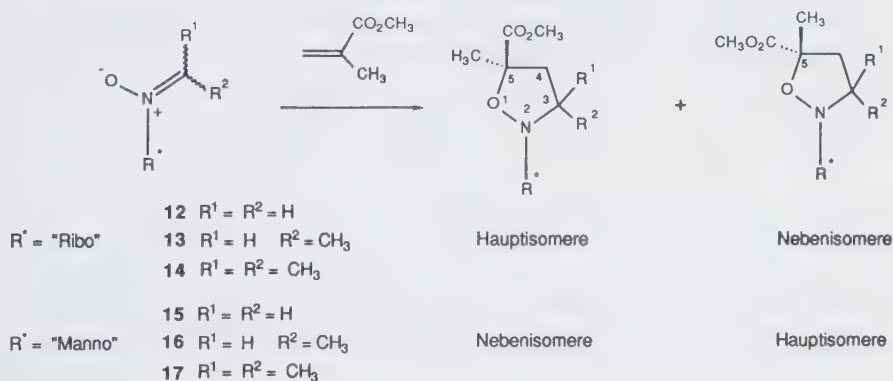
⁸⁾ Heute werden optisch aktive α -Hydroxyester (wie z.B. α -Hydroxypropionsäureethylester) ausgehend von achiralen α -Ketoestern unter Verwendung von enantioselektiven Borhydriden (s. Abschnitt 1.2.2) mit ausgesprochen hoher optischer Reinheit (> 90%) erhalten [41].

Schema 3



Weitere Anwendungen von glycosidisch gebundenen Kohlenhydraten als chirale Hilfsstoffe erfolgten erst als Vasella 1976 N-Glycosylnitrone in der asymmetrischen Synthese einsetzte.

Schema 4

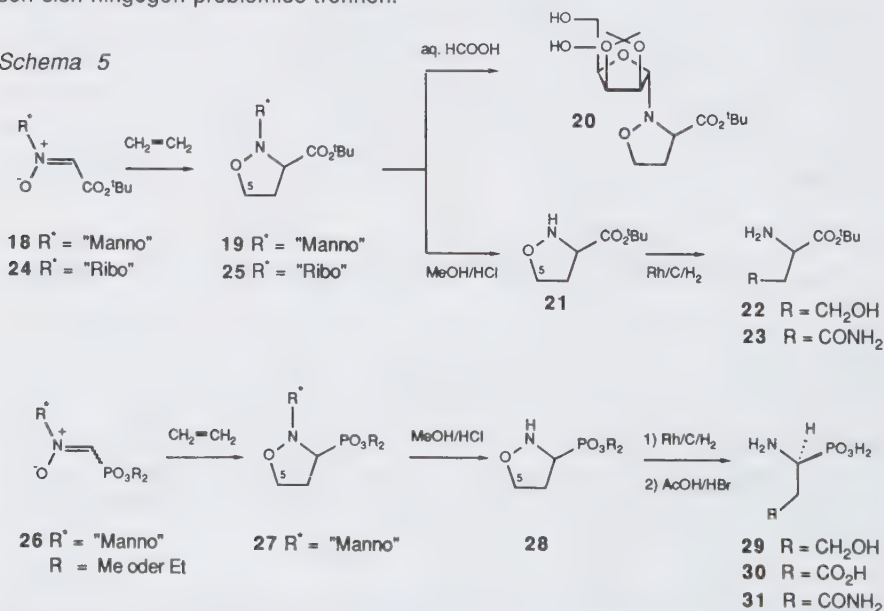


1,3-Dipolare Cycloadditionen von N-Glycosylnitrone. 1,3-dipolare Cycloadditionen von Acryl- und Methacrylsäureestern an die N-Glycosylnitrone **12 - 17** (Schema 4) gaben in guter Ausbeute (88 - 97%) substituierte Isoxazolidine [45,46]. Die Diastereoselektivität bezüglich des Zentrums C(5) lag zwischen 67 und nahezu 100% und nahm mit dem Grad der Substitution an der Nitronfunktion zu.

D-Ribosylnitronen führten an C(5) bevorzugt zu einer (R)-Konfiguration, währenddem mit D-Mannosylnitronen bevorzugt die (S)-Konfiguration erhalten wurde. Eine Rationalisierung der Diastereoselektivität dieser Additionen wird unter Abschnitt 1.3.3 vorgestellt. Dort wird ein stereoelektronisch kontrollierter Reaktionsablauf postuliert (Hypothese des kinetischen anomeren Effekts).

1,3-Dipolare Cycloadditionen mit N-Glycosylnitronen wurden präparativ bei der asymmetrischen Synthese von optisch reinen α -Aminocarbonsäuren und α -Aminophosphonsäuren eingesetzt (Schema 5). Die Addition des in situ gebildeten (E/Z)-Gemisches der N-Glycosylnitronen **18** an Ethylen führte in 91% Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 54% bevorzugt zum 3-(S) konfigurierten Diastereomeren **19**, welches durch wiederholte Kristallisation diastereomerenrein erhalten wurde [47]. Auf Kieselgel konnten 3-(S)- und 3-(R)-**19** nicht getrennt werden; die durch selektive Entschützung erhaltenen 3-(S)- und 3-(R)-Diole **20** ließen sich hingegen problemlos trennen.

Schema 5



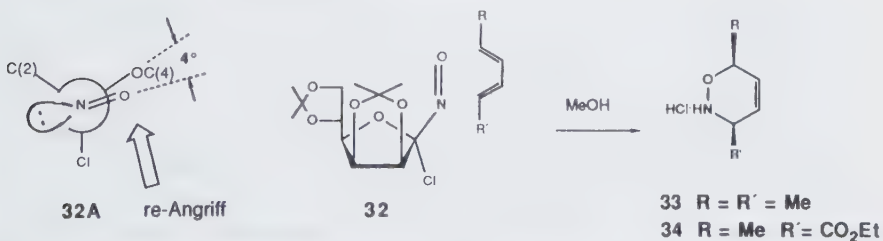
Die Hydrolyse von 3-(S)-**19** gab optisch reines (-)-5-Oxaprolin **21**. Die Reduktion von (-)-**21** ergab den t-Butylester von (L)-Homoserin (**22**), dessen absolute Konfiguration durch Korrelation mit dem L-Asparaginsäureester **23** bewiesen wurde.

Die Addition von Ethylen an das ebenfalls in situ gebildete (E/Z)-Gemisch von **24** (Schema 5) gab in 78% Ausbeute und mit einem Diastereomerenüberschuss von 72% bevorzugt das 3-(R)-Diastereomere von **25** [47].

Auf analoge Weise wurde das wiederum in situ gebildete (E/Z)-Gemisch der N-Glycosylnitrone **26** an Ethylen mit einem Diastereomerenüberschuss von 50% addiert und, via **27**, in das optisch reine (S)-5-Oxaphosphaprolin **28** übergeführt (Schema 5). Daraus wurden Phosphahomoserin **29**, Phosphaasparaginsäure **30** und Phosphaasparagin **31** erhalten [48].

Diels-Alder Additionen von 1-Nitroso-furanosylchloriden. Die Diels-Alder Reaktion zwischen dem 1-Nitroso- α -D-mannofuranosylchlorid **32** mit einer Reihe von 1,3-Dienen zeigte eine hohe Diastereoselektivität (Schema 6). Nach Hydrolyse der intermediären Zwischenprodukte wurden Dihydrooxazine, wie beispielsweise **33** und **34**, mit einer Enantiomerenreinheit von >96% und chemischen Ausbeuten von 79-95% erhalten [49,50].

Schema 6



Die im Vergleich mit den reaktionsträgen 1-Chlor-1-nitrosoalkanen deutlich erhöhte Reaktivität von **32** wurde auf das Vorhandensein eines zusätzlichen σ -Akzeptors an C(1) zurückgeführt [50]. Ein weiterer, möglicher Faktor ist das Auftreten eines kinetischen anomeren Effekts. Diese Hypothese wird in Abschnitt 1.3.3 diskutiert.

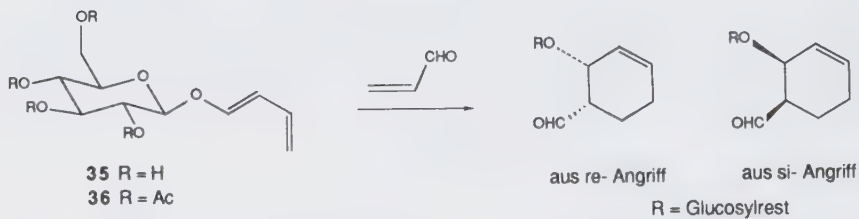
Die hohe Diastereoselektivität wurde mit dem bevorzugten Vorliegen der Konformation **32A** erklärt: Bei dieser Konformation, die durch einen exo-anomeren Effekt ($\sigma^*_{\text{C}_1\text{O}}/\eta_{\text{N}}$) stabilisiert wird, ist der Angriff an die si-Seite der NO-Gruppe von **32** sterisch stark gehindert; dies geht aus Betrachtungen an Modellen hervor.

Diels-Alder Additionen von Butadienylglycosiden. Es ist schon längere Zeit bekannt [51], dass Diels-Alder Additionen in polaren Lösungsmitteln rascher ablaufen, als in apolaren. Dies wurde durch den Vergleich der Addition von Dieno-

philen, wie z.B. Acrolein, an den Dienoläther **35** in H₂O (20°C, 3.5 Std) und an **36** in Toluol (80°C, 170 Std) bestätigt (*Schema 7*). Bei geringer diastereofacialer Selektivität (H₂O re:si=60:11, Toluol 62:38) wurde eine ausgeprägt starke endo/exo-Selektivität des Dienophils beobachtet (in H₂O nur endo-Angriff, in Toluol endo:exo=87:13). Mit diesen Diels-Alder Additionen sind chirale, substituierte Cyclohexane leicht zugänglich [52].

Bei diesen Cycloadditionen tritt im Übergangszustand keine stereoelektronische Wechselwirkung zwischen dem "Dien-Teil" und dem Glycosylrest auf; sie unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht von den Cycloadditionen von nicht glykosidisch gebundenen Kohlenhydrat-Dienoläthern (*Schema 2*, S. 8).

Schema 7

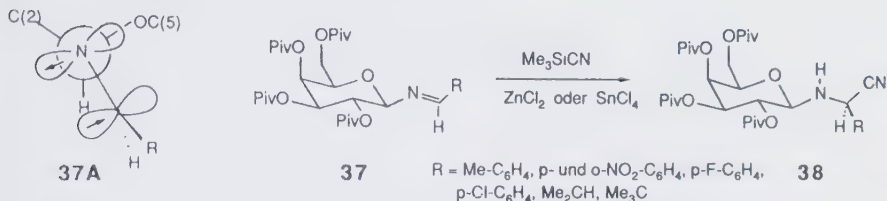


Strecker-Synthese mit N-Glycosyliminen. Die kürzlich (1987) von Kunz und Sager [53] berichtete Addition von Trimethylsilylcyanid an N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)imine vom Typ **37** gab in Gegenwart äquimolarer Mengen Lewis-Säure (ZnCl₂ oder SnCl₄), in nahezu quantitativer Ausbeute die entsprechende α-Aminonitrile (**38**, *Schema 8*). Die Diastereoselektivität der Addition lag zwischen 74-100%. Die Autoren postulierten eine Bevorzugung der Konformation **38A** einerseits aufgrund einer stabilisierenden Wechselwirkung zwischen dem C=N-π-Orbital und dem σ*-Orbital der C(1)-O-Bindung, andererseits wegen einer Komplexierung der Lewis-Säure mit der C=N Bindung, mit dem Carbonylsauerstoffatom der Pivaloylgruppen an O-C(3) und mit dem Sauerstoffatom O-C(2). Die Autoren begründen diesen Vorschlag "mit einer markanten Verbreiterung der axial nach unten orientierten Protonen H-C(1), H-C(3) und H-C(5)" im ¹H-NMR-Spektrum des ZnCl₂-Komplexes von **38** (Lösungsmittel ?). Bei dem postulierten Komplex ist das ZnCl₂ allerdings vor allem in der Nähe von H-C(1). Über eine Veränderung der chemischen Verschiebung der Signale, die für die Entfernung vom Zentralatom eines Shift-Reagents aussagekräftig ist, machen die Autoren keine Angabe.

Die Hypothese des kinetischen anomeren Effekts, die nicht im Widerspruch mit den

angeführten Argumenten steht und nicht von der Hand zu weisen ist, wurde nicht zur Rationalisierung der Diastereoselektivität herangezogen. Darauf wird in Abschnitt 1.3.3 eingegangen.

Schema 8



1.3 Die Bedeutung des kinetischen anomeren Effekts bei asymmetrischen Reaktionen.

Thermodynamisch kontrollierte Reaktionen, bei denen ein Chiralitätszentrum gebildet wird, bezeichnet man definitionsgemäss als asymmetrische Transformationen [12]; nur bei kinetisch kontrollierten Reaktionen spricht man von asymmetrischen Reaktionen.

Bei asymmetrischen Reaktionen mit glykosidisch gebundenem Kohlenhydraten (als Hilfsstoffe) kann eine dem klassischen (=thermodynamischen) anomeren Effekt analoge Stabilisierung im Übergangszustand auftreten. Diese als kinetischer anomerer Effekt bezeichnete stereoelektronische Kontrolle von Reaktionen wird im Folgenden besprochen; vorangehend wird der anomere Effekt erläutert.

1.3.1 Der anomere Effekt.⁹⁾

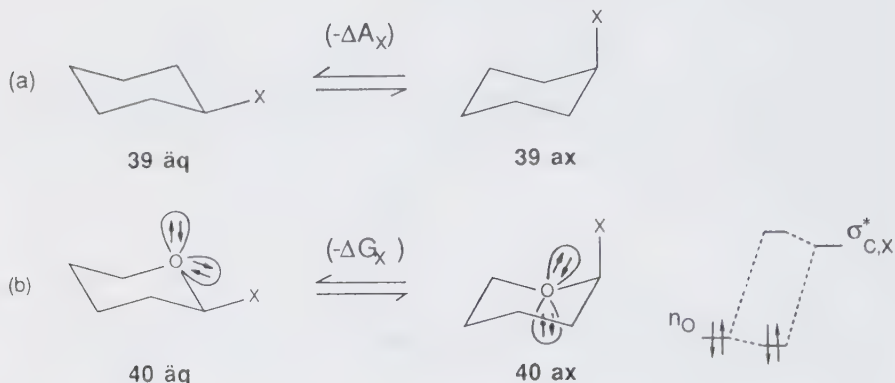
Der "klassische" anomere Effekt. Der von Lemieux eingeführte Begriff "anomerer Effekt" [55] bezeichnet ursprünglich die Bevorzugung der axialen Position von elektronegativen Substituenten am anomeren Zentrum von Pyranosen. Der anomere Effekt ist ein thermodynamischer Effekt¹⁰⁾ und wird quantitativ ausgedrückt

⁹⁾ Siehe dazu auch die Monographie "The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen" von A.J. Kirby [54].

¹⁰⁾ Zefirov [56] weist auf die uneinheitliche Verwendung des Begriffes "Effekt" hin und hebt folgende zwei Bedeutungen hervor: "Firstly, one labels as 'an effect' a certain phenomenon, which is perfectly explained by one theory but is not by other

als die Differenz ($\Delta\Delta G$) der freien Energie für das Gleichgewicht (a) ($=A_X$)¹¹⁾ und der freien Energie für das Gleichgewicht (b) ($=-\Delta G_X$):

$$\Delta\Delta G = (A_X) - (-\Delta G_X) \quad ([58], \text{ p. 68}).$$



Eine erste qualitative Erklärung des anomeren Effekts führte die Bevorzugung der axialen Lage des polaren Substituenten (**40ax**) auf die geringere Destabilisierung durch elektrostatische Abstossung der freien Elektronenpaare des Ringsauerstoffatoms und der C-X Bindung zurück [59]. Eine ähnliche Argumentation führte die geringere Destabilisierung von **40ax** auf die lokalen Dipole C-X und C-O-C zurück [55]. Mit diesen beiden Dipol-Theorien liess sich allerdings die Verlängerung der C-X Bindung nicht erklären, die mit dem anomeren Effekt meistens einhergeht.¹²⁾

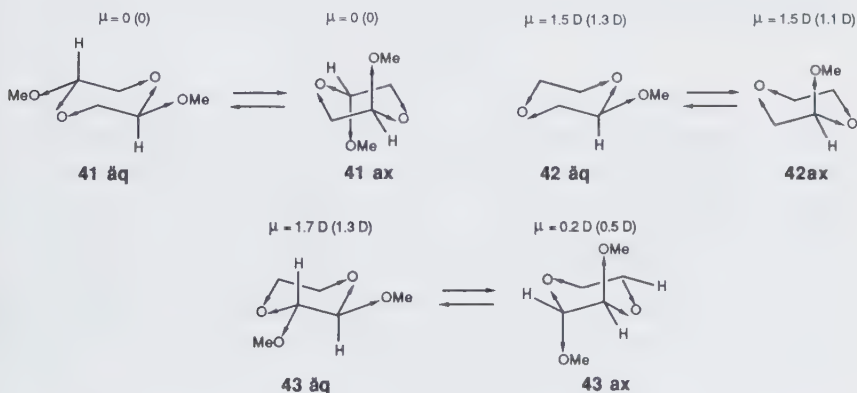
theories.(...)Secondly, one labels as an 'effect' the deviation of a certain phenomenon from usually observed behaviour or from usually expected dependence". Diese uneinheitliche Verwendung des Begriffes dürfte in vielen Fällen darauf zurückzuführen sein, dass beobachtete Phänomene mit dem aktuellen Stand des Wissens nicht verstanden werden und deshalb als Effekt bezeichnet werden. Durch eine spätere Erweiterung der Theorie werden sie vollständig einsichtig, doch die Bezeichnung Effekt bleibt. Dies trifft beispielsweise für den anomeren Effekt zu, der ursprünglich als eine Abweichung von der auf sterischen Wechselwirkungen an Cyclohexanen basierenden Erwartung angesehen wurde, inzwischen wohl aber rationalisiert ist.

11) Die freie Energie für dieses Gleichgewicht [57] wird gewöhnlich als A-Wert bezeichnet.

12) Diese Bindungsverkürzung tritt immer auf bei Verbindungen, die mindestens zwei elektronegative Substituenten am gleichen Kohlenstoffatom aufweisen, sofern diese Substituenten gleich sind, d. h. gleiche Heteroatome aufweisen. Bei Verbin-

Diese Bindungslängung kann mit Hilfe einer MO-Betrachtung verstanden werden, die den anomeren Effekt als eine stabilisierende Wechselwirkung des antibindenden σ^* -Orbitals der C-X Bindung mit dem nichtbindenden, antiperiplanaren n-Orbital des Sauerstoffes auffasst ([61-63]). Obwohl sich die MO-Betrachtung zunehmend durchgesetzt hat, konnte sich die Erklärung mit Hilfe von Dipol/Dipol Wechselwirkungen, partiell wenigstens, behaupten: nur mit ihr lässt es sich verstehen, dass in polaren Lösungsmitteln der anomere Effekt kleiner ist als in apolaren [64,65].

Abbildung 2: Die molekularen Dipolmomente der energieärmsten äquatorialen (äq.) und axialen (ax.) Konformation der Verbindungen 41 - 43 wurde durch Vektoraddition und Molekülmechanik berechnet. Letztere Werte sind in Klammern angegeben. Die wichtigsten lokalen Dipolmomente sind durch Pfeile dargestellt.



Nach Fuchs et al. [66] ist der Einfluss der Polarität des Lösungsmittel nicht auf lokale Dipolmomente, sondern auf das molekulare Dipolmoment zurückzuführen. Bei der Beurteilung der Stabilität von Molekülen mit molekularen Dipolmomenten spielt nun die Orientierung des Dipoles keine Rolle. Ist das molekulare Dipolmoment (μ) für Konformere mit axialem, beziehungsweise äquatorialem elektronegativen Substituenten gleich, wie dies für 41 ($\mu_{\text{äq}} = \mu_{\text{ax}} = 0$) zutrifft, oder sehr ähnlich, wie für 42 gefunden wird (Abb. 2), so wird die axiale Lage des polaren Substituenten

dungen mit verschiedenen elektronegativen Substituenten muss dies nicht zutreffen ([54] p. 52): Bei Halomethyläthern, wie $\text{R-O-CH}_2\text{-X}$, werden im Vergleich zu Dialkyläthern um $0.02 \text{ \AA}$ verkürzte O- CH_2 Bindungen gefunden; die C-X Bindungen sind für Fluoride nur geringfügig kürzer und für Chloride sogar länger, als die C-X Bindungen bei den entsprechenden Ethyl- und Methylhalogeniden [60,61]).

beim Wechsel von apolarem zu polarerem Medium stärker bevorzugt, d.h. der anomere Effekt wird grösser.¹³⁾ Ist das molekulare Dipolmoment für beide Formen deutlich verschieden, was für **43** gefunden wird ($\mu_{\text{äq}} = 1.7 \text{ D}$, $\mu_{\text{ax}} = 0.2 \text{ D}$), so wird beim Wechsel von apolarem zu polarem Medium das Konformerengleichgewicht zu dem Konformeren mit grösserem molekularem Dipolmoment hin verschoben, im Falle von **43** also zugunsten der äquatorialen Form.

Die Rationalisierung der Lösungsmittelabhängigkeit des anomeren Effekts durch molekulare Dipolmomente ist auf relativ wenige exp. Daten gestützt und kann nicht als gesichert angesehen werden. Der Zweifel an dieser Hypothese wird durch die Beobachtung bestärkt, dass mit CDCl_3 als Lösungsmittel in einigen Fällen ein anomales, dem allgemeinen Trend zuwider laufendes Verhalten gefunden wurde (siehe auch [69]): Der Anteil des axialen Konformeren des Trimethylsilyläthers vom Typ **41** ist in CDCl_3 (23%) kleiner als in CCl_4 (26%), $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (31%) CD_3CN (32%) und CD_3OD (31%). Es ist deshalb anzunehmen, dass andere Faktoren (z.B. Solvationseffekte) eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen.

Der verallgemeinerte anomere Effekt. Ein anomerer Effekt wurde nicht nur bei Pyranosen gefunden, sondern auch bei Furanosen und analogen Heterocyclen (S,N [67,68]). In verallgemeinerter Form drückt er die Bevorzugung der *synclinalen* Konformation (bezüglich der C-X Bindung) bei Systemen vom Typ R-X-C-Y aus; X und Y stehen für Heteroatome [69,70]. Lemieux bezeichnete den "generalized anomeric effect" als: (...) phenomena which are the result of the same kind of interactions as were proposed for explaining the anomeric effect, but present in non-carbohydrate structures [69].

Der exo-anomere Effekt. Der exo-anomere Effekt stellt einen wichtigen Spezialfall des verallgemeinerten anomeren Effekts dar: Von den Konformeren **44A - 44C**, die aus der freien Drehbarkeit der Alkoxygruppe um die C(1)-OR-Bindung hervorgehen, erwartet man den Argumenten zur Erklärung des anomeren Effekts folgend ein bevorzugtes Vorliegen derjenigen Konformation, die eine antiperi-

¹³⁾ Verwendete Lösungsmittel (steigende Polarität): CCl_4 , CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, CD_3CN , CD_3OD .

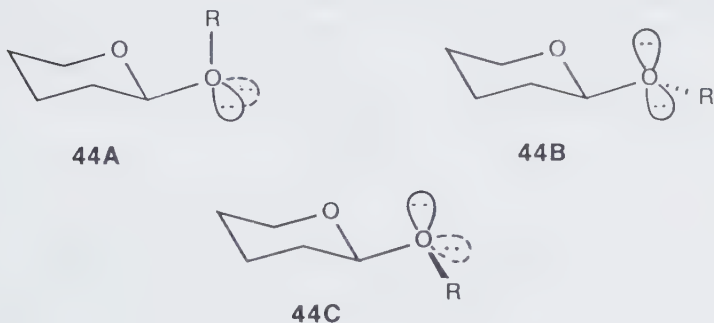
Dieser Befund lässt sich verstehen, wenn man davon ausgeht, dass die Wechselwirkung der lokalen Dipole C-X und C-O-C von Bedeutung ist, da beim axialen Konformeren ein grösseres lokales Dipolmoment vorliegt.

Er lässt sich jedoch weder durch eine MO-Betrachtung, noch durch molekulare Dipolmomente rationalisieren.

planare Anordnung eines nichtbindenden Orbitals des Sauerstoffes des Alkoxy-substituenten und des antibindenden Orbitals der C(1)-O(Ring)-Bindung aufweisen (**44A** und **44B** in Abb. 3). In **44A** ist R synclinal zur C(1,2)- und zur C(1,O)-Bindung angeordnet, so dass **44B** bevorzugt wird. Diese als exo-anomere Effekt bezeichnete Bevorzugung [71] wurde von Lemieux et al. [72] durch NMR-spektroskopische Konformationsanalysen von Glykosiden bestätigt, indem sie die vicinalen $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ Kopplungen zwischen H-C(1) und dem O-gebundenen Kohlenstoff des Alkoxy-substituenten (C-O-C(1)) bestimmten.

Diese Bevorzugung wurde auch in Kristallen gefunden: Röntgenstrukturanalysen von über 50 Kohlenhydraten zeigten [73], dass bei α -D-konfigurierten Methylpyranosiden der Torsionswinkel R-O-C(1)-O $61\text{-}74^\circ$ beträgt. Bei β -D-konfigurierten Produkten liegt dieser Winkel zwischen 68 und 87° . Nur bei Oligosacchariden wurden z.T. deutlich grössere Abweichungen festgestellt (bei α -D-Verknüpfung: $75\text{-}121^\circ$, bei β -D-Verknüpfung: $71\text{-}105^\circ$), was auf zusätzliche Gitterkräfte zurückgeführt wird.

Abbildung 3

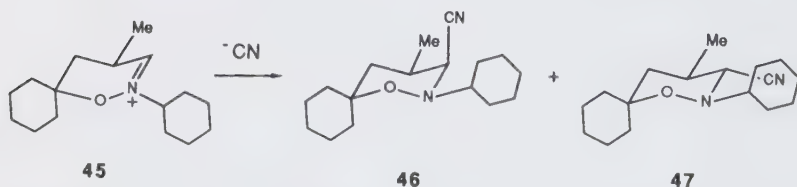


1.3.2 Der kinetische anomere Effekt.⁹⁾

Im Jahre 1973 prägte Eschenmoser [74] den Begriff "kinetischer anomere Effekt" und bezeichnete damit die stereoelektronische Bevorzugung der axialen Addition von Cyanid an Immoniumverbindungen (Schema 9). Es wurde ausschliesslich das axiale Nitril **46** gebildet, das, nach einer AM1-Rechnung, weniger stabil ist, als das äquatoriale Nitril **47**. Der berechnete Unterschied in den molaren Bildungsenthalpien von **46** und **47** beträgt 1.2 kcal.

Im Folgenden wird zuerst die stereoelektronische Grundlage des kinetischen anomeren Effekts vorgestellt. Im Abschnitt 1.3.3 wird die Diastereoselektivität bei

Schema 9

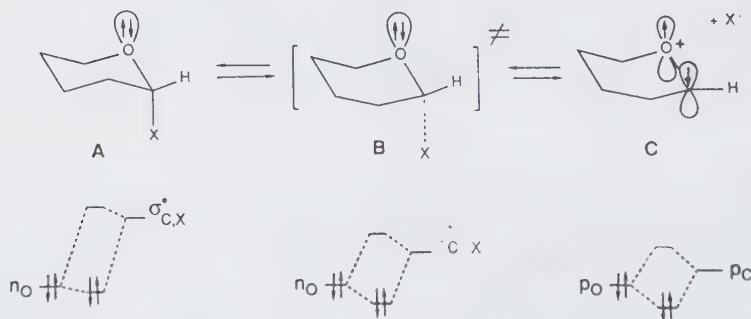


den Reaktionen von N-Glycosylverbindungen durch Annahme eines kinetischen anomeren Effekts rationalisiert.

Die Stereoelektronische Grundlage des kinetischen anomeren Effekts.

Die Wechselwirkungen, die zu einem kinetischen anomeren Effekt führen, lassen sich an der folgenden (hypothetischen) Reaktion veranschaulichen (Abb. 4):

Abbildung 4



In der Verbindung A tritt ein anomerer Effekt auf. Bei der Eliminierung von X^- wird das Kation C gebildet. Im Übergangszustand B besteht eine stabilisierende Wechselwirkung des freien Elektronenpaares am Sauerstoffatom mit dem nicht-bindenden σ^* -Orbital der gedehnten $\text{C}\cdots\text{X}$ -Bindung. (Diese Bindung ist ausgehend von A eine sich lösende Bindung, ausgehend von C eine sich bildende Bindung;

beide Prozesse verlaufen über den gleichen Übergangszustand **B**). Das Ausmass der stabilisierenden Wechselwirkung ist einerseits vom Torsionswinkel der in Konjugation stehenden Orbitale (maximal bei 180° und 0°, minimal bei 90° und 270°), andererseits von der Natur der Heteroatome abhängig. Rechnungen an einfachen Systemen wie z.B. $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-F}$ [75] zeigen, dass das hier vorgestellte Modell qualitativ vernünftig ist.

Deslongchamps führt in seiner Monographie 'Stereo-electronic Effects in Organic Chemistry' [76] viele und unterschiedliche Beispiele von stereoelektronisch kontrollierten Reaktionen an, die sich (qualitativ) durch das Auftreten eines kinetischen anomeren Effekts rationalisieren lassen. Allen diesen Reaktionen ist gemeinsam, dass im bevorzugten Übergangszustand eine stabilisierende Wechselwirkung zwischen einem freien Elektronenpaar und einer sich ausbildenden oder lösenden Bindung auftritt.¹⁴⁾

1.3.3 Der kinetische anomere Effekt in der asymmetrischen Synthese mit N-Glycosylverbindungen.

1.3.3.1 1,3-Dipolare Cycloadditionen von N-Glycosylnitronen.

Die Diastereoselektivität bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen von N-Glycosylnitronen

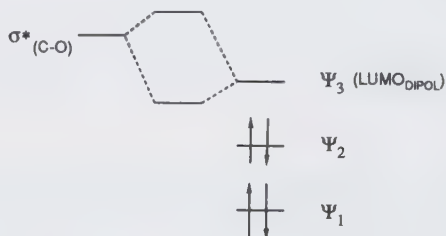
¹⁴⁾ Zu nennen ist die Hydrolyse von cyclischen Acetalen, von Lactonen, von cyclischen Orthoestern, von Imidatsalzen, von Iminoäthern; die Ozonolyse von Tetrahydropyranyläthern; die Addition von Nucleophilen an cyclische Carbonylverbindungen und Iminiumsalzen; weitere Beispiele sind Eliminierungsreaktionen (E2 & E1cB); Grignard-Reaktionen mit Orthoestern, sowie Deprotonierungen von substituierten Dioxanen [77].

Nach Cieplak [78] ist der Angriff eines Nucleophils an Cyclohexanone hauptsächlich durch zwei Faktoren bestimmt: einerseits durch sterische Wechselwirkungen, die zu einer Bevorzugung der äquatorialen Annäherung des Nucleophils führen und andererseits durch einen stereoelektronischen Effekt, der eine axiale Annäherung unterstützt. Die axiale Annäherung wird durch eine stabilisierende Wechselwirkung zwischen dem σ^* -Orbital der sich ausbildenden Bindung und den σ -Orbitalen der beiden C-H Bindungen (α zur Carbonylgruppe) begünstigt, die antiperiplanar zu der sich ausbildenden Bindung stehen (= kinetischer anomerer Effekt). Bei einer äquatorialen Annäherung ist die analoge Stabilisierung zwischen dem σ^* -Orbital der sich ausbildenden Bindung und den σ -Orbitalen der beiden C-C Bindungen weniger günstig, da das σ -Orbital einer C-C Bindung energetisch tiefer liegt (= schlechterer Elektronendonator), als dasjenige einer C-H Bindung.

(siehe *Schema 4*, S. 9 und *Schema 5*, S. 10) lässt sich durch Annahme von stereo-elektronischen und sterischen Effekten rationalisieren [79].

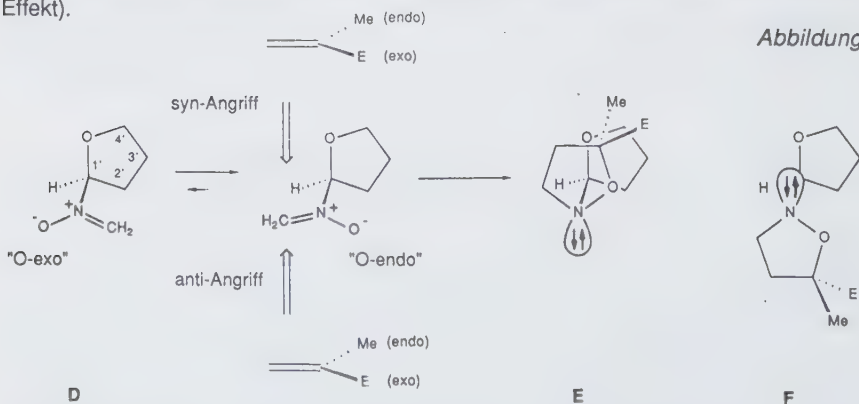
Für die Cycloadditionen mit substituierten Acrylsäuren ist eine $\text{LUMO}_{\text{Dipol}}\text{-HOMO}_{\text{Dipolarophil}}$ Wechselwirkung wahrscheinlich [80]. Von all den möglichen Konformeren des N-Glycosylnitrons **E** (*Abb. 6*) zeichnen sich die O-endo¹⁵ und die O-exo Konformeren dadurch aus, dass eine Wechselwirkung des σ^* -Orbitals der C(1')-O Bindung mit dem Ψ_3 -Orbital des Nitrons (LUMO) möglich ist (*Abb. 5*). Die resultierende Erniedrigung der Energie von Ψ_3 führt zu einer Verstärkung des elektrophilen Charakters des Dipols.

Abbildung 5



Die Cycloadditionen der o-exo und o-endo Konformeren des Nitrons **D** an Methacrylsäuremethylester führen zu den Konformeren **E**, resp. **F** (*Abb. 6*). Die Koplanarität des n_{N} -Orbitals des Stickstoffes und des σ^* -Orbitals der C(1)-O-Bindung in den Isoxazolidinen **E** und **F** lassen eine Stabilisierung dieser Konformeren erwarten (exo-anomerer Effekt). Diese Stabilisierung der Produkte kann analog im Übergangszustand auftreten und dessen Energie erniedrigen (kinetischer anomerer Effekt).

Abbildung 6



¹⁵) Die Bezeichnung "O-endo" bezieht sich auf die endo-Beziehung von Nitron-sauerstoff und Furanring.

Zwischen dem mit "syn" bezeichneten Angriff des Dipolarophils (mit endo Orientierung der Estergruppe¹⁶) und dem "anti"-Angriff des Dipolarophils (mit exo Orientierung der Estergruppe) lässt sich auch a posteriori nicht unterscheiden. Eine bevorzugte exo-Orientierung der Estergruppe von Methacrylsäuremethylester wurde für eine 1,3-dipolare Cycloaddition vorgeschlagen [81]. Im vorliegenden Fall wäre dies mit einem syn-Angriff des Dipolarophils gleichzusetzen. Diese Angriffsrichtung dürfte durch folgenden stereoelektronischen Effekt begünstigt sein: Die antiperiplanare Ausbildung des n_N -Orbitals des Stickstoffes und des σ^* -Orbitals der Bindung C(1)-O sollte, in Analogie mit Eliminierungsreaktionen, energetisch günstiger sein, als die syn-periplanare.

Nun können auch sterische Faktoren die Diastereoselektivität dieser Cycloadditionen auf verschiedene Weise beeinflussen. Das Konformerengleichgewicht (O-exo/O-endo) scheint vom Grad der Substitution der Nitronfunktion abhängig zu sein: bei zunehmendem Substitutionsgrad erhöht sich die Diastereoselektivität der Addition: so zeigen z.B. **15**, **16**, **17** (*Schema 4*, S. 9) Diastereoselektivitäten bezüglich C(5) von 75%, 87% und >90%, was eine sterisch bedingte Bevorzugung des einen Konformeren plausibel macht. Analysen an Modellen weisen auf die Bevorzugung des O-endo Konformeren hin¹⁷).

Aufgrund der absoluten Konfiguration an C(5) der bevorzugt gebildeten Isoxazolidine kann folgender Schluss gezogen werden: ausgehend von einer reaktiven O-endo Konformation der Nitrone muss entweder ein *syn*-Angriff mit einer *endo* Orientierung der Estergruppe oder ein *anti*-Angriff mit einer *exo* Orientierung der Estergruppe erfolgen. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten lässt sich nicht entscheiden:

Einerseits scheint der syn-Angriff aus stereoelektronischen Gründen bevorzugt zu sein, da die Wechselwirkung von antiperiplanar angeordneten Orbitalen grösser ist als jene syn-angeordneten; andererseits dürfte der anti-Angriff sterisch günstiger sein.

Beim unsymmetrisch substituierten N-Glycosylnitron **16** (*Schema 4*, S. 9) wird neben C(5) noch ein weiteres Chiralitätszentrum aufgebaut. Die Diastereoselektivität der Addition bezüglich C(5) ist deutlich höher (87%) als diejenige bezüglich C(3)

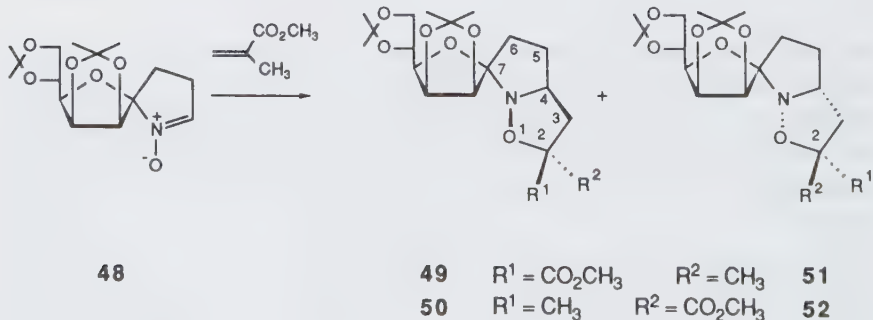
¹⁶) Bei Dipolarophilen wird, nach üblicher Nomenklatur, mit den Bezeichnungen "endo" und "exo" die Lage der Estergruppe zum π -System der Nitronfunktion ausgedrückt.

¹⁷) Diese Vermutung wurde später durch AM1-Rechnungen bekräftigt (siehe *Abb. 18*, S. 69).

(39%). Dieser Unterschied wurde auf das Vorliegen eines (E/Z)-Gemisches der in situ gebildeten Nitrone zurückgeführt. Eine der Cycloaddition vorgelagerte (E/Z) Isomerisierung ist in Betracht zu ziehen, da bekannt ist, dass sich (E)- und (Z)-C-Alkoxyacetylnitrone leicht ineinander überführen lassen ([82] [83]) und da angenommen wird, dass die (E)-Nitrone reaktiver sind [84].

Weitere Untersuchungen zur asymmetrischen Induktion mit N-Glycosylnitronen. Die bevorzugte Angriffsrichtung des Dipolarophils wurde durch die Addition von Methacrylsäuremethylester an das konformationell definierte (E)-Spiro-nitron **48** (Schema 10) abgeklärt [85]. Das Verhältnis der Isoxazolidine **49** und **50**, die aus einem *anti*-Angriff herrühren, zu **51** und **52** aus einem *syn*-Angriff, betrug 85:15. Offensichtlich überspielen die im vorherigen Abschnitt erwähnten sterischen Faktoren die stereoelektronischen.

Schema 10



Die Diastereoselektivität am neugebildeten Zentrum C(2) betrug 81% und ist ähnlich gross wie jene, die bei der Addition von Methacrylsäuremethylester an das um die C(1)-N-Bindung frei bewegliche, vergleichbar substituierte Nitron **16** (Schema 4) gefunden wurde (d.e. = 75%).

Das Verhältnis von *endo*- zu *exo*-Orientierung des Methacrylsäureesters bei diesen Additionen betrug beim *anti*-Angriff 92:8 und beim *syn*-Angriff 1:1. Dieser nicht leicht zu rationalisierende Unterschied wurde von Uskovic et al. bei Cycloadditionen von N-Benzyl-C-acetoxyalkylnitronen ebenfalls gefunden [86].

1.3.3.2 Diels-Alder Additionen von 1-Nitroso-furanosylchloriden (siehe Schema 6, S. 11).

Während der Diels-Alder Addition geht das sp^2 -hybridisierte n_N -Orbital der Nitroso-gruppe in ein sp^3 -hybridisiertes n_N -Orbital des intermediären Additionsproduktes über. Der für das bevorzugte Vorliegen von **A** postulierte exo-anomere Effekt sollte im Produkt ausgeprägter sein als im Edukt, da die Energie des n_N -Orbitals beim Übergang von einer sp^2 - zu einer sp^3 -Hybridisierung angehoben wird. Es könnte daher eine zusätzliche Stabilisierung des Übergangszustandes aufgrund eines kinetischen anomeren Effekts auftreten.

1.3.3.3 Strecker-Synthese mit N-Glycosyliminen (siehe Schema 7, S. 12).

Bei der Addition von Cyanid an ein N-Glycosylimin geht das p-Orbital des π -Systems in ein sp^3 -hybridisiertes n_N -Orbital über. Ein exo-anomerer Effekt zwischen dem σ^* -Orbital der C(1)-O-Bindung und dem n_N -Orbital ist zu erwarten und analoge Wechselwirkungen dürften bereits den Übergangszustand stabilisieren (= kinetischer anomerer Effekt).

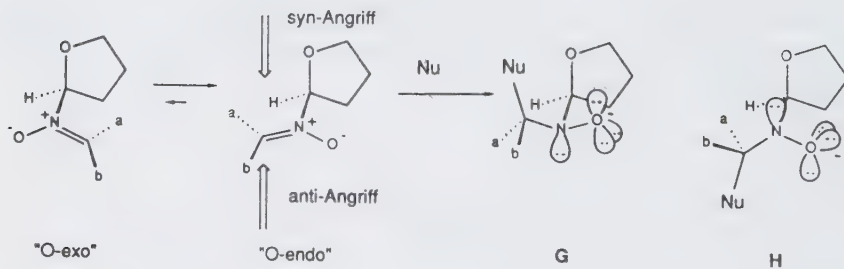
Es besteht eine offensichtliche Analogie zwischen dieser Addition und der Addition von Nucleophilen an N-Glycosylnitrone, die eine Aufgabenstellung dieser Arbeit darstellte (siehe 2. Kapitel).

2. Ziele der Arbeit.

Zwischen den LUMO-kontrollierten 1,3-dipolaren Cycloadditionen von N-Glycosylnitronen (siehe 1.2.3.2 und 1.3.3.1) und den in dieser Arbeit geplanten Additionen von Nucleophilen an N-Glycosylnitronen (Abb. 7) besteht eine Analogie: Im Verlaufe beider Reaktionen wird am Stickstoff ein doppelt besetztes, nichtbindendes sp^3 -Orbital gebildet, das durch die Wechselwirkung mit dem σ^* -Orbital der C(1)-O Bindung energetisch abgesenkt wird, sofern sich diese Orbitale in der gleichen Ebene befinden.

Wie bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition von N-Glycosylnitronen sollte auch bei der Addition von Nucleophilen der kinetische anomere Effekt zu einer selektiven Erniedrigung jener Übergangszustände führen, bei denen die Wechselwirkung des einsamen Elektronenpaares und der polaren Bindung auftritt (**G** oder **H** in Abb. 7). Unter Annahme eines kinetischen anomeren Effekts ist demnach als reaktive Konformation auch bei einer nucleophilen Addition nur eine *O-endo* oder *O-exo* ähnliche Konformation des reagierenden Nitrons zu erwarten.

Abbildung 7



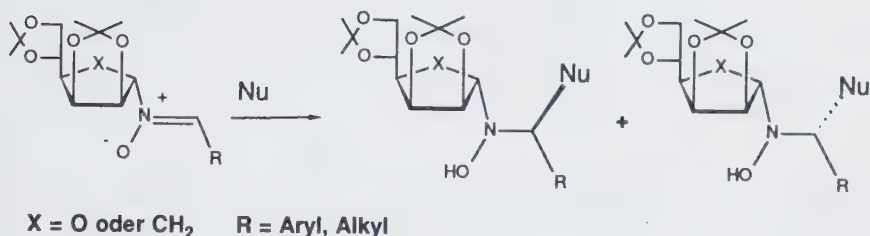
Der kinetische anomere Effekt wird bei der Addition eines Nucleophils grösser sein als bei den 1,3-dipolaren Cycloadditionen, da die destabilisierende konjugative Wechselwirkung der einsamen Elektronenpaare des Stickstoffes und des Sauerstoffes der entstehenden Oxyaminofunktion zu einer Erhöhung der Energie des freien Elektronenpaares des Stickstoffes (HOMO) führen sollte. Daraus resultiert eine stärkere Wechselwirkung dieses Orbitals mit dem σ^* Orbital der C(1)-O Bindung.¹⁸⁾

¹⁸⁾ Diese Situation ist "invers-analog" zu jener, die bei Glykosiden des " α -D-Mannopyranosid-Typs" (Teilstruktur **I**) gefunden wird [87]: Die Wechselwirkung der σ^* -Orbitale der Bindungen C(1)-O(R¹) und C(2)-O führt zu einer Erniedrigung des

Aufgrund der erwarteten Analogie von Cycloaddition und nucleophiler Addition wurden in dieser Arbeit folgende zwei Ziele gesetzt:

- (i) Die experimentelle Abklärung der Bedeutung des kinetischen anomeren Effekts bei der Addition von Nucleophilen an N-Glycosylnitrone.
- (ii) Die Synthese von enantiomerenreinen N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren und α -Aminophosphonsäuren durch nucleophile Addition von Phosphiten an N-Glycosyl-nitrone.

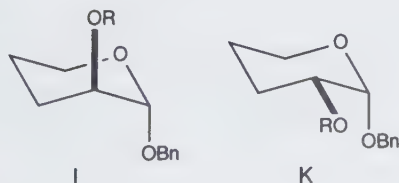
Schema 11



2.1 Die experimentelle Abklärung der Bedeutung des kinetischen anomeren Effekts bei der Addition von Nucleophilen an N-Glycosylnitrone.

Die Hypothese des kinetischen anomeren Effekts sollte sich experimentell überprüfen lassen durch den Vergleich der Reaktivität von Nucleophilen - beispielsweise Phosphiten (siehe 2.2) - gegenüber N-Glycosylnitronen und gegenüber entsprechenden Pseudozucker-Nitronen (Schema 11, $X = CH_2$). Der Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten dieser nucleophilen Additionen, sowie der Vergleich der Diastereoselektivitäten dieser Additionen sollte eine Aussage über die Bedeutung der Hypothese des kinetischen anomeren Effekts erlauben. Die Wahl von Phosphiten als Nucleophile geht auf das präparative Interesse an N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren und α -Aminophosphonsäuren zurück.

σ^* -Orbitals von C(1)-O(R¹), das nun eine grössere, stabilisierende Wechselwirkung mit dem axialen, freien Elektronenpaar des Ringsauerstoffes eingehen kann. Deshalb zeigen Glykoside mit der Teilstruktur I einen grösseren anomeren Effekt, als jene des " α -D-Glucopyranosid-Types" K.

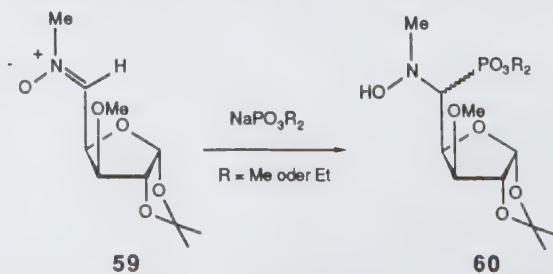


2.2 Asymmetrische Synthese von α -Aminophosphonsäuren und von N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren.

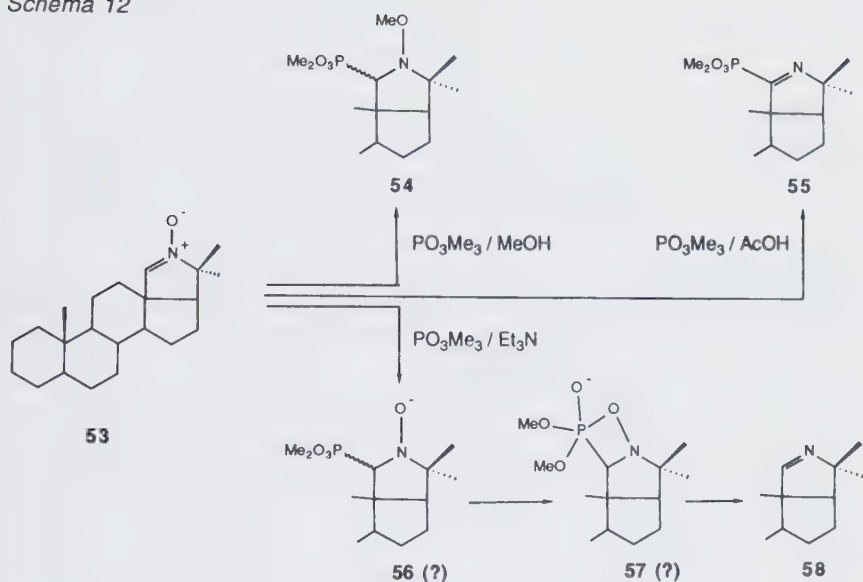
Ausgangslage. Zum Zeitpunkt der Projektplanung (Herbst 1982) war die Addition von Trimethylphosphit an das Nitron **53** bekannt (*Schema 12*) [88]: In MeOH bildete sich das Produkt **54** (71%), das durch nucleophilen Angriff des Phosphites an die Nitronfunktion und (intramolekulare ?) Methylierung des N-O-Sauerstoffes gebildet wird. In AcOH entsteht der Iminophosphonsäureester **55** (73%); es wurde nicht abgeklärt, ob **54** als Zwischenprodukt auftritt. Die Bildung des cyclischen Imins **58** (77%) in Gegenwart von Et_3N lässt sich entweder durch einen nucleophilen Angriff des Phosphites am Nitronsauerstoff und gleichzeitiger Desoxygenierung erklären, oder - in Analogie zu einer Wittig-Horner Reaktion [89] - über die Zwischenprodukte **56** und **57**.

Kohlenhydrate mit einer Nitronfunktion wurden erstmals 1972 von *Tronchet* und *Mihaly* [90], und wenig später (1974) von *Paulsen* und *Budzis* [91], hergestellt und als konfiguratativ einheitliche Verbindungen isoliert. C-Alkyl-N-glycosylnitronen wurden 1977 von *Vasella* als nicht isolierte Zwischenprodukte in 1,3-dipolaren Cycloadditionen eingesetzt (Abschnitt 1.2.3.2). In unserer Arbeitsgruppe war 1982 Dimethyl- und Diethylphosphit in THF bei 60°C (24 Std) an das N-Glycosynitron **15** addiert worden (*Schema 13*) [48][79].¹⁹⁾

¹⁹⁾ Im Verlauf der Ausführung der vorliegenden Arbeit (1986) berichteten *Tronchet* und Mitarbeiter [92] über die Addition von Natriumdialkylphosphiten an C-Alkyl-N-alkylnitronen, wie z.B. **59**. Die Additionen führten in Ausbeuten von 69-75% zu N-Hydroxy-phosphonsäureestern, die potentielle, biologische Analoge von Kohlenhydratphosphaten und Kohlenhydrataminosäuren sind. Die Addition des Phosphites ist sterisch kontrolliert, da bei N-Alkylnitronen im Unterschied zu N-Glycosylnitronen kein kinetischer anomerer Effekt auftreten kann. Die Diastereoselektivität betrug 56-100%.



Schema 12



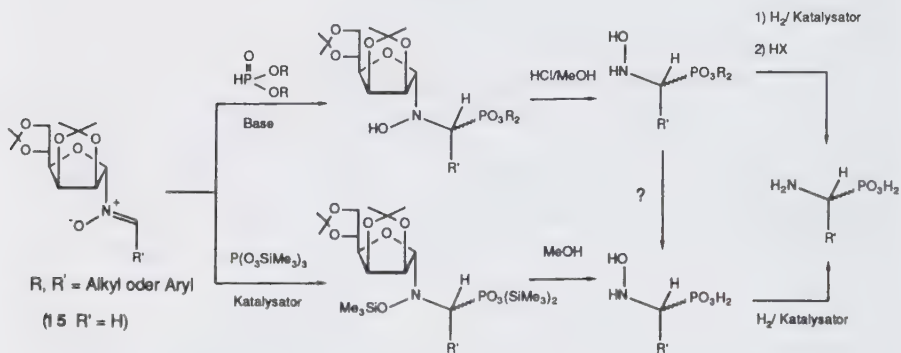
Syntheseplan. Dialkylphosphitanionen sind stärkere Nucleophile als Dialkylphosphite und Trialkylphosphite. Die Addition von Dialkylphosphitanionen an N-Glycosylnitrone sollte deshalb bereits bei tiefen Temperaturen erfolgen und zu diastereomeren N-Glycosyl-N-hydroxy- α -aminophosphonsäureestern führen, sofern das Nitron nicht desoxygeniert wird. (Vgl. die hypothetischen Sequenz **53**→**56**→**57**→**58**, Schema 12). Bei tiefen Temperaturen und in (leicht) basischer Lösung sollte keine Z/E-Isomerisierung des Nitrons auftreten und die hohe Diastereoselektivität der Phosphitaddition, die aufgrund des kinetischen anomeren Effekts erwartet wird, dürfte bevorzugt einen der beiden diastereomeren N-Glycosylphosphonsäureester geben.

Aus N-Glycosylphosphonsäureestern können durch bekannte Umwandlungen (siehe Schema 5, S. 10) die entsprechenden α -Aminophosphonsäuren erhalten werden.

Die (katalysierte) Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an N-Glycosylnitrone sollte N-Glycosylphosphonsäuresilylester geben, die unter milden Bedingungen zu N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren hydrolysiert werden können. Diese Verbindungskategorie war noch unbekannt. Aus der Hydrierung von Hydroxy- α -amino-

phosphonsäuren sind α -Aminophosphonsäuren zu erwarten.

Schema 13



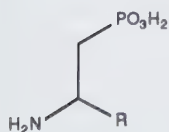
3. Aminophosphonsäuren.

3.1. Natürlich vorkommende Phosphonsäuren.

Vorkommen. Im Jahre 1959 haben Horiguchi und Kandatsu [93] aus dem Hydrolysat von Einzellern (Ciliaten) 2-Aminoethanphosphonsäure **61** (AEP, Ciliatin) isoliert. AEP war der erste Vertreter von phosphororganischen Verbindungen mit einer C-P Bindung (*Schema 14*). AEP (**61**) ist die meistverbreitete natürliche Phosphonsäure und wird in zahlreichen niederen Organismen gefunden (Protozoen, Coelenteraten, Mollusken [94]). Bei einigen dieser Organismen ist die Fähigkeit AEP zu bilden nachgewiesen worden [94]. Über die Nahrungskette wird AEP bis hinauf zu den Säugetieren über alle Tierarten verteilt. AEP wurde auch im menschlichen Organismus gefunden [95], in verschiedenen Geweben, in Hirn, Herz, Leber, Niere und Milz [96].

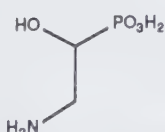
Heute sind etwa 20 natürliche phosphororganische Verbindungen mit einer C-P Bindung bekannt, die entweder zur Substanzklasse der Phosphinsäuren oder der Phosphonsäuren gehören. Typische Beispiele von häufiger vorkommenden Phosphonsäuren, die meist noch eine Aminogruppe besitzen, sind in *Schema 14* und 15 dargestellt. Der bisher einzige natürliche Vertreter einer α -Aminophosphonsäure ist das Phosphatytrosin **67**²⁰⁾, das aus dem Hydrolysat von Actinomyceten-Stämmen isoliert wurde.

Schema 14

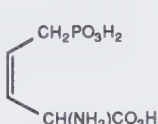


61 R = H

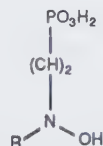
62 R = CO₂H [98]



63 [99]

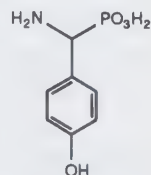


64 [100]



65 R = Ac [101]

66 R = CHO [101]

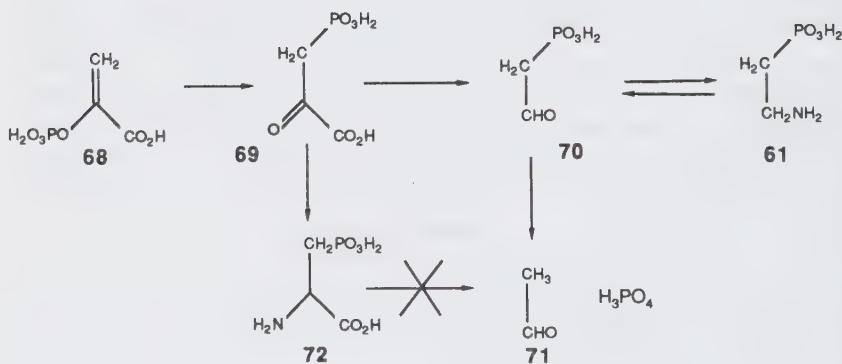


67 [102]

²⁰⁾ α -Aminophosphonsäuren werden durch die Ersetzungs-Nomenklatur benannt, um ihre Beziehung zu α -Aminocarbonsäuren deutlich zu machen; beim Phosphatytrosin ist die CO₂H Gruppe des Tyrosins durch eine PO₃H₂ Gruppe ersetzt. In der Literatur wird nach gleichem Nomenklaturprinzip vorwiegend das Präfix "Phospho" verwendet, was zu Unklarheiten führen kann, da das Präfix "Phospho" auch für phosphorylierte Aminocarbonsäuren verwendet wurde: beispielsweise Phosphoserin für O-Phosphorylserin. Systematische Namen finden sich im experimentellen Teil.

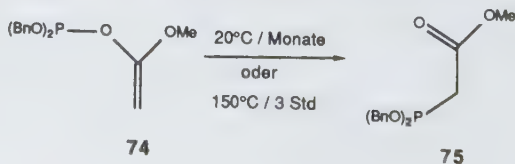
Biogenese und physiologische Bedeutung von AEP. In der Biogenese von AEP **61**, der einzigen bisher untersuchten Phosphonsäure einer *in vivo* gebildeten C,P Bindung, wird Phosphoenolpyruvat **68** in einer - formal [1,3]-sigmatropen - Umlagerung²¹⁾ in Phosphonobrenztraubensäure **69** übergeführt, welche durch Decarboxylierung und Transaminierung in AEP übergeht (*Schema 15*). Es wurde gezeigt, dass Phosphonoalanin **72** kein Vorläufer von AEP ist [103]. Vielen Bakterien genügt AEP als einzige Phosphorquelle [104] und in einigen Fällen sogar als Phosphor- und Stickstoffquelle [105]. Beim Abbau **61** → **70** → **71** wird AEP **61** zuerst in 2-Phosphonoacetaldehyd **70** übergeführt [106][107]. Eine Phosphonatase (isoliert aus *Bacillus cereus* [107]) spaltet die gegen chemische Hydrolyse weitgehend inerte P-C Bindung von **70** unter Bildung von Acetaldehyd und anorganischem Phosphat [108].

Schema 15



AEP liegt in lebenden Organismen meist in Form von Lipiden, Oligopeptiden, Proteinen oder Polysacchariden vor. Dies gilt auch für die übrigen natürlich vorkommenden phosphororganischen Verbindungen. Man ist sich über die physiologische Bedeutung dieser Verbindungen nicht im klaren. Es wurde vermutet

²¹⁾ Diese Reaktion wurde *in vitro* nicht untersucht. Unseres Wissens existiert kein chemisches Analogiebeispiel. Formal kann die thermisch induzierte Umlagerung von **74** zu **75** ebenfalls als eine 1,3-sigmatrope Umlagerung angesehen werden. [103]



[109,110], dass sie bereits vor dem Entstehen des Lebens vorhanden gewesen seien, von den ersten Lebensformen aufgenommen wurden und erst im Verlaufe der Evolution durch die vorteilhafteren, weil reaktiveren, Phosphate ersetzt wurden.

3.2 α -Aminophosphonsäuren.

Das Interesse an natürlichen und synthetischen Aminophosphonsäuren beruht auf der breiten physiologischen Wirksamkeit dieser Stoffklasse. Wichtige Anwendungen finden sie als Herbizide (Derivate von Aminomethanphosphonsäure), als neurophysiologisch wirksamen Verbindungen (Phospha-Analoga von Aminodicarbonsäuren) und als Antibiotika (α -Aminophosphonsäurepeptide)²²). Bei chiralen Aminophosphonsäuren hängt die Aktivität erwartungsgemäss von der absoluten Konfiguration ab [112, 113].

Es liegen zahlreiche Synthesen von racemischen α -Aminophosphonsäuren vor.²³) Die racemischen Phosphoranaloge der essentiellen Aminosäuren sind mit Ausnahme von Threonin, Glutamin und Histidin alle hergestellt worden.

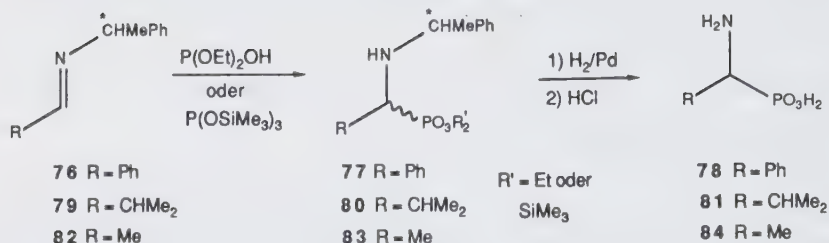
Synthese von enantiomerenreinen α -Aminophosphonsäuren. Die Addition von Diethylphosphit an das enantiomerenreine (R)- oder (S)-Imin **76** (sowohl R als auch S) bei 140°C führte zu einem von den Autoren *Gilmore* und *McBride* nicht näher bezeichneten Überschuss an den (1R)-, resp. (1S)-Diastereomeren von **77** (*Schema 16*, [114]). Die Diastereomeren von **77** wurden chromatographisch getrennt und durch Hydrierung und saure Hydrolyse in (+)- und (-)-Phosphaphenylglycin **78** übergeführt.

Mastalerz et al. [115] fanden unter den Bedingungen von *Gilmore* und *McBride* eine Diastereoselektivität der Addition von 33%, die sich durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur von 140°C auf RT auf 70% erhöhen liess. Auf gleiche Weise wurde das Imin **79** mit einer Diastereoselektivität von 65-70% in **80** übergeführt, aus dem optisch aktives Phosphavalin **81** erhalten wurde (*Schema 16*).

22) Eine ausführliche Übersicht findet sich in [97] und [112].

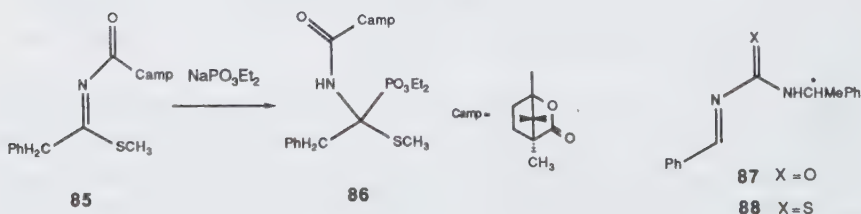
23) Auf Synthesen von Racematen wird in dieser Arbeit nicht eingegangen. Die wichtigsten Methoden wurden von R. Voeffray in seiner Dissertation zusammengefasst [79]. Für weitere Überblicke siehe [111].

Schema 16



Durch die Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an die phenyl-, isopropyl- und methylsubstituierten Imine **76**, **79** und **82** sind Phosphaphenylglycin **78**, Phosphavalin **81** und Phosphaalanin **84** zugänglich (Schema 16, [116]). Mit diesen Additionen wurde abgeklärt, ob und in welchem Ausmass die Diastereoselektivität bei der Addition eines sterisch anspruchsvollen Phosphites von den Substituenten des Imins abhängt. Die ZnCl₂-katalysierte Addition von (Tris(trimethylsilyl)phosphit an **76** zeigte eine Diastereoselektivität von 32%, für **79** und **82** wurden Diastereoselektivitäten von 22 und 10% gefunden. Ohne ZnCl₂ wurden für **76** und **82** Diastereoselektivitäten von 80 und 40% erhalten. Offensichtlich führen sterisch anspruchsvoller substituierte Imine zu besseren Diastereoselektivitäten.

Schema 17

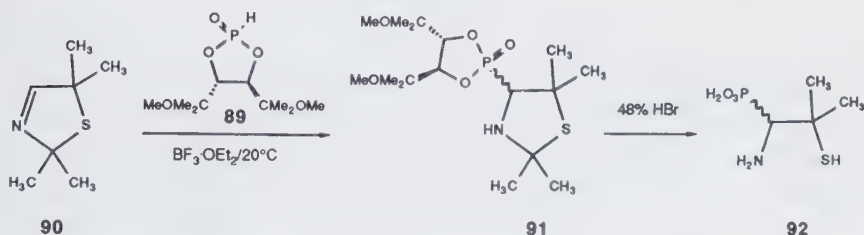


Die Diastereoselektivität der Addition von Natriumdiethylphosphit an das Isothioamid **85** betrug 20% (Schema 18) [117]. Aus den chromatographisch getrennten Diastereomeren von **86** wurde nach Hydrierung und saurer Hydrolyse das optisch reine (+)- und (-)-Phosphaphenylalanin **84** erhalten.

Mit niedriger Selektivität (18%) wurde Triethylphosphit bei RT an den N-(Methylben-

zyl)-N'-Benzyldienharnstoff **87** (Schema 17) addiert [118]. Keine Diastereoselektivität zeigte die Addition von Triphenylphosphit an den analogen Thioharnstoff **88** bei RT [119]. Es fällt auf, dass **76** (Schema 16), **87** und **88** (Schema 17) eine N-(Methylbenzyl)gruppe als chiralen Induktor aufweisen. Die jeweils grössere Entfernung dieser Gruppe vom reaktiven Zentrum lässt eine Abnahme der Selektivität erwarten. Dies wurde auch gefunden, mit dem Vorbehalt, dass ein Vergleich dieser drei Reaktion nur bedingt zulässig ist (verschiedene Phosphite, verschiedene Reaktionsbedingungen).

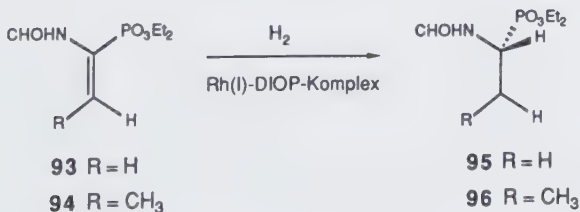
Schema 18



Schöllkopf et al. haben drei grundsätzlich verschiedene Methoden für die Synthese von α-Aminophosphonsäuren eingeschlagen:

(i) Die Addition des enantiomerenreinen Phosphites **89** an das Dihydrothiazol **90** [120] erfolgte mit einer Diastereoselektivität von 33% (Schema 18). Nach chromatographischer Trennung der Diastereomeren von **91** wurden die Phosphonsäureanaloge **92** von D- und L-Penicillamin erhalten.

Schema 19

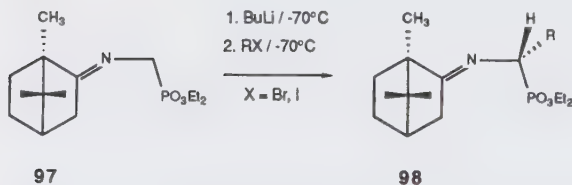


(ii) Durch asymmetrische katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Rh(I)-(+)-DIOP-Komplexes wurde aus den α,β-ungesättigten Phosphonsäureester **93** und **94** mit Enantiomerenüberschüssen von 76 und 64% der (S)-N-Formyl-phosphaalanin-

diethylester **95** und der (1*S*)-1-Formamidopropanphosphonsäurediethylester erhalten **96** (Schema 19) [121].

(iii) Die erst kürzlich (1987 [122]) berichteten basenkatalysierten Alkylierungen von Iminophosphonsäureestern des Typs **97**, die (+)-Campher als chiralen Induktor enthalten, geben mit Benzyl- und Allylbromid hervorragende Diastereoselektivitäten (Schema 20). Diese Alkylierungen stellen einen Zugang zu (*S*)-konfigurierten α -Aminophosphonsäuren dar, die durch saure Hydrolyse aus den entsprechenden Phosphonsäureestern erhalten werden.

Schema 20



R	d.e. [%]
Me	11
Et	69
Pr	77
Bn	≥95
CH ₂ =CHCH ₂	≥95
CH ₂ CCH	71
CH ₃ OCH ₂	56

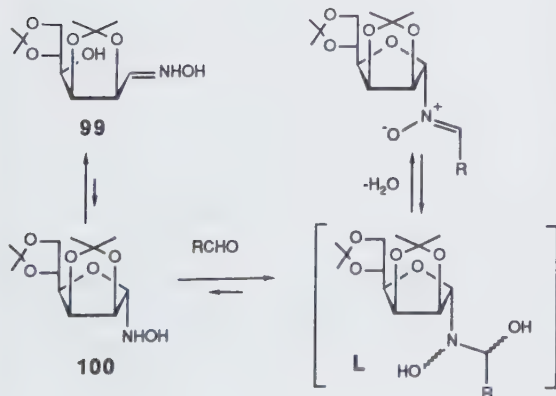
4 Ergebnisse.

4.1 Synthese von C-Alkyl- und C-Aryl-N-glycosylnitronen.

N-Glycosylnitrone für die Phosphitadditionen wurden unter zwei Gesichtspunkten gewählt: einmal sollte die Variation des C-Substituenten der Nitronfunktion Hinweise auf seinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Phosphitaddition geben; zum anderen wurde der C-Substituent vom Interesse an bestimmten α -Aminophosphonsäuren bestimmt. Entsprechende C-Arylnitrone (vom Typ **105**, *Schema 21*) sind als Zwischenprodukte bei der Synthese von 1-Desoxy-Nitroaldosen in Ausbeuten von 86-88% aus dem Oxim **99** hergestellt worden [123].

Die Kondensation des N-Glycosyl-hydroxylamins **100** (vgl. [46]), das sich im Gleichgewicht mit der bevorzugten, tautomeren Form des wohl bekannten Oxims **99** befindet, führte bei RT in Gegenwart eines Aldehyds, in leicht saurer CHCl_3 - oder CH_2Cl_2 -Lösung zu den N-Glycosylnitronen **101-104** (*Schema 21*). Eine Ausnahme bildete das Nitron **105**, das aus einer Lösung von **99** in 4-*tert*-Butylbenzaldehyd in Gegenwart von neutralem Alox über Nacht bei 90°C erhalten wurde.

Schema 21



Nitron	R	Ausbeute
16	CH_3	---
101	CH_2OBn	83%
102	CHMe_2	83%
103	$(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$	50%
104	C_6H_5	76%
105	4- <i>t</i> -Bu- C_6H_4	71%

Im Unterschied zu den C-Aryl-N-glycosylnitronen zersetzten sich C-Alkyl-N-glycosylnitrone bei der Chromatographie auf Kieselgel. Mit Ausnahme von **16** konnten

jedoch alle hier vorgestellten Nitrone in Ausbeuten von 50-83% durch Kristallisation erhalten werden.

Bei der Kondensation dürfte die H₂O-Abspaltung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein. Diese Vermutung basiert auf der ¹H-NMR-spektroskopischen Beobachtung, dass sich das Oxim **99** mit (Alkyl-)Aldehyden rasch zu (diastereomeren?) Addukten **L** umsetzen, deren hier vorgeschlagenen Strukturen allerdings nicht bewiesen wurden.

Die charakteristischen chemischen Verschiebungen der H-C(1) und C(1) Signale von N-Glycosylnitronen in den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sind in *Tab. 1* aufgeführt. Die UV-Absorption von C-Alkyl-N-glycosylnitronen liegt zwischen 243 und 246 nm ($\epsilon \approx 10000$), innerhalb des für C-Alkyl-N-alkylnitronen typischen Bereiches [124]; die N-Glycosyl-C-arylnitronen **104** und **105** und das N-Alkyl-C-arylnitron **180** (*Schema 21*) haben ebenfalls ähnliche $\lambda_{\max}$ -Werte (293 - 298) und ϵ -Werte ($\epsilon \approx 19500$ -24000).

Tabelle 1: Ausgewählte spektroskopische Daten von N-Glycosylnitronen.

Nitron	R	H-C(1) δ [ppm] (J[Hz])	C(1) (δ)	$\lambda_{\max}$ [nm] (ϵ)
101	CH ₂ OBn	7.27 (t, J=4.4)	136.7 (d) ^{a)}	243 (9400) ^{c)}
102	CHMe ₂	6.71 (d, J=7.4)	143.6 (d)	246 (10150) ^{c)}
103	(CH ₂) ₂ SMe	7.05 (t, J=5.5)	136.6 (d)	246 (9200) ^{c)}
104	C ₆ H ₅	7.57 (s)	133.1 (d) ^{b)}	293 (19500) ^{d)}
105	4-tBuC ₆ H ₄	7.53 (s)	132.9 (d)	298 (24000) ^{d)}

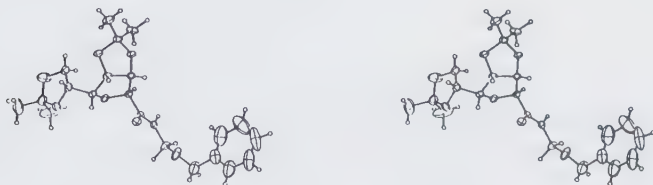
a) oder 135.8 (Zuordnung unsicher) b) oder 131.0 c) C₆H₁₂ d) MeOH

N-Alkyl- und N-Arylnitronen von Aldehyden liegen deutlich bevorzugt in der Z-Konfiguration vor (Abb. 9, S. 38, [90,91]). Die Konfiguration wird bestimmt durch die grössere destabilisierende Wechselwirkung der cis-ständigen Alkyl-, bzw. Alkyl-/Arylsubstituenten. (E)- und (Z)-Isomere (Abb. 8, S. 38) lassen sich i.a. mit ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie anhand der Signale von H-C(1) und C(1) unterscheiden [82,83,124].

Die ¹³C- und ¹H-NMR-Spektren der isolierten N-Glycosylnitronen wiesen nur Signale eines Isomeren auf, so dass auf die konfigurative Einheitlichkeit dieser Verbindungen geschlossen wurde. Eine Röntgenstrukturanalyse des Nitrons **101** bestätigte

die erwartete (*Z*)-Konfiguration. Es wurde eine O-endo ähnliche Konformation gefunden ($\text{Torsionswinkel } \text{O-N-O}(1')\text{-O}(4') = 291^\circ$).

Abbildung 8: ORTEP Darstellung des Nitrons **101**.



Die kristallographischen Daten wurden im *Cambridge Data Center* abgelegt. Orthorhombische Raumgruppe $P2_12_12_1$: $a = 5.1320(7)$, $b = 15.451(2)$, $c = 29.409(3)$ Å; $Z = 4$, $D_X(\text{berechnet}) = 1.28 \text{ g/cm}^3$. Intensitätsmessungen wurden bei R.T. mit einem *Nicolet R3* Diffraktometer (Graphitmonochromator, $\text{MoK}\alpha$, $\lambda = 0.7107$ Å) ausgeführt. Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und mit Hilfe von 2370 Reflexen verfeinert durch eine "kleinste-Quadrate" Rechnung mit geblockter Matrix; SHELXTL [125]. H-Atome wurden teils geortet, teils in einem Zwischenstadium gerechnet und miteinander in die Verfeinerung mit isotropen Vibrationsparametern (andere Atome anisotrop). Der endgültige *R* Wert betrug 0.074 ($R_W = 0.080$).

Auch ein ausgeprägt starker 'nuclear Overhauser effect' (n.O.e.) von 15-20% zwischen H-C(1) und H-C(1') legte bei den Nitronen **101**, **102** und **104** das Vorliegen einer (*Z*)-Konfiguration nahe:

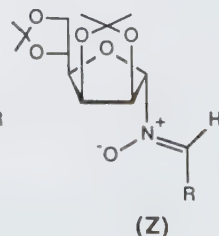
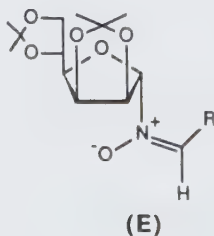
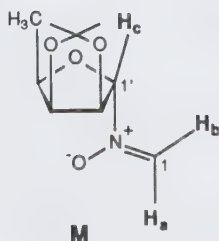
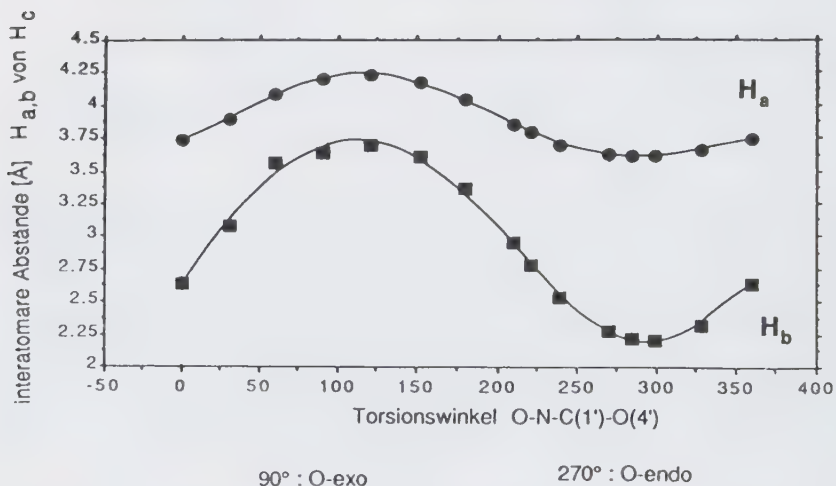
In Abb. 9 sind für das Nitron **M** die interatomaren Abstände von H-C(1') und den beiden H-Atomen H_a und H_b der Nitronfunktion in Abhängigkeit des Torsionswinkels O-N-C(1')-O(4') angegeben.²⁴⁾ Der minimale Abstand zwischen H_b und H-C(1') beträgt 2.20 Å bei einem Torsionswinkel von 290° . Im Gegensatz dazu ist H_a mindestens 3.75 Å von H-C(1) entfernt, was mit dem gefundenen n.O.e.-Werten nicht zu vereinbaren ist.

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von **101**, **102** und **104** mit **16**, **103** und **105** wurde auch bei den letztgenannten N-Glycosylnitronen, das Vorliegen einer (*Z*)-Konfiguration angenommen.

²⁴⁾ Den Werten liegt eine Konformationsanalyse mit Hilfe einer AM1- Rechnung zugrunde.

Das Ausmass des n.O.e. von 15-20% deutet auf das Vorliegen einer O-endo ähnlichen Konformation hin (Abb. 7, S. 24), die einen Torsionswinkel O-N-C(1')-O(4') von ca. 270° besitzt.

Abbildung 9: Interatomare Abstände von H_a und von H_b zu H_c in Abhängigkeit des Torsionswinkles O-N-C(1')-O(4') bei der Modellverbindung **M**.



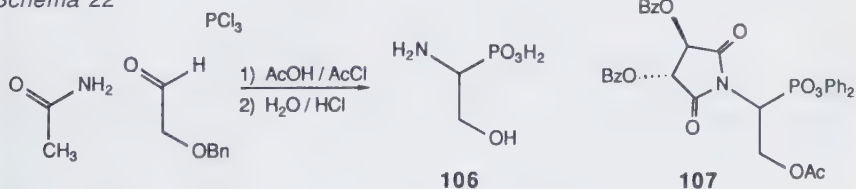
4.2 Synthese von N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren und von α -Aminophosphonsäuren.

4.2.1 Addition von Dialkylphosphiten an C-Alkyl-N-glycosylnitrone.

4.2.1.1 Synthese von Phosphaserin.

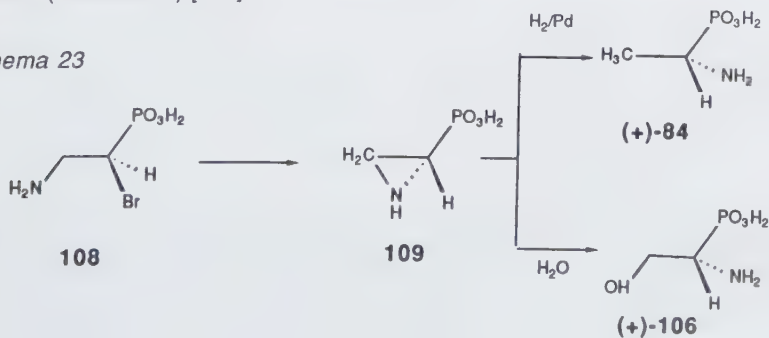
Racemisches Phosphaserin **106** ist am besten durch Amidoalkylierung zugänglich (PCl_3 , Benzyloxyacetaldehyd und Acetamid, *Schema 22* [126]; für ältere Synthesen siehe [127]). Optisch reines (+)- und (-)-Phosphaserin **106** wurde durch Racematspaltung des Imidophosphonsäureesters **107** (*Schema 22*) und nachfolgende Hydrolyse erhalten [126]. Die Autoren beschreiben die Enantiomeren von Phosphaserin **106** als äusserst hygroskopische Verbindungen mit $[\alpha]_{578}$ -Werten von -30° (Smp. $\sim 70^\circ\text{C}$, Zersetzung bei $198\text{--}200^\circ\text{C}$), bzw. $+35^\circ$ (Smp. $\sim 70^\circ$, Zersetzung bei $186\text{--}188^\circ\text{C}$). Das von uns erhaltene kristalline (+)-(*S*)-Phosphaserin **106**, das wir für optisch rein halten (siehe folgenden Abschnitt), war nicht hygroskopisch, wies einen $[\alpha]_{\text{D}}$ -Wert von $+30^\circ$ auf und schmolz bei $210\text{--}212^\circ\text{C}$.

Schema 22



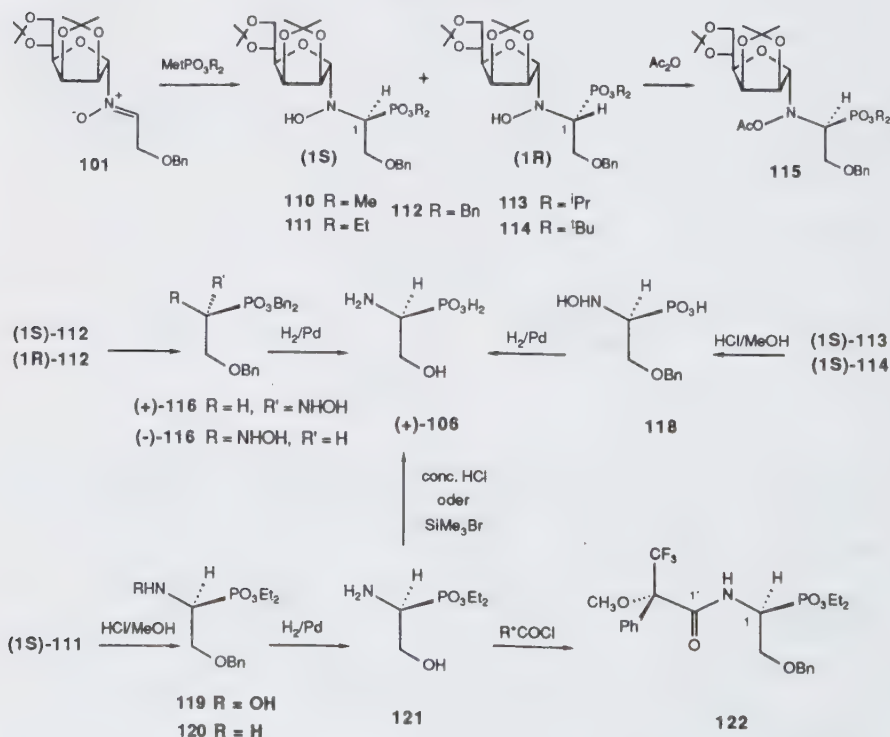
Die (*S*)-Konfiguration von (+)-**106**, das einen spezifischen Drehwert von $+27^\circ$ aufwies, war durch chemische Korrelation mit (+)-(*S*)-Phosphaalanin **84** bestimmt worden (*Schema 23*) [128].

Schema 23



Addition von LiPO_3R_2 und KPO_3R_2 an das Nitron 101. Die Addition von Lithium Dialkylphosphitanionen an das Nitron **101** in CH_2Cl_2 - und in THF-Lösung erfolgte bereits bei -60° und führte zu Diastereoisomerengemischen der N-Glycosyl-N-hydroxy- α -aminophosphonsäuredimethyl-, -diethyl-, -dibenzyl-, -diisopropyl- bzw. -di(*tert*-butyl)ester (**110** - **114**, Schema 24). Durch Kristallisation konnte jeweils das Hauptisomere in Ausbeuten von 55-68% gewonnen werden. Die Nebenisomeren (1*R*)-**110** - (1*R*)-**113** wurden durch präparative HPLC an Kieselgel diastereomerenrein erhalten. Der Phosphonsäurediisopropylester (1*R*)-**113** zersetzte sich bei der Chromatographie teilweise und der Di(*tert*-butyl)ester (1*R*)-**114** vollständig.

Schema 24



Die (1*S*)- und (1*R*)-Diastereomeren von **110** - **114** konnten mit ^{13}C -NMR- und ^{31}P -NMR-Spektroskopie unterschieden werden (Tab. 2): Im ^{13}C -NMR-Spektrum erschienen die Signale von C(1) für das Hauptisomere stets bei niedrigerem Feld mit einer J(C,P)-Kopplung von 151-155 Hz; für die Signale des Nebenisomeren

wurden Kopplungen von 165-167 Hz gefunden. Das Signal des Hauptisomeren erschien im ^{31}P -NMR-Spektrum stets bei höherem Feld. Im ^1H -NMR Spektrum von Haupt- und Nebenisomeren ist eine kleine $J(1',2')$ -Kopplung von 0-1 Hz charakteristisch für die α -D-Konfiguration dieser Produkte.

Tabelle 2: Ausgewählte Daten der (1S)- und (1R)-Diastereomeren der N-Glycosyl-aminophosphonsäureester 110 - 114.

	^{13}C -NMR: δ [ppm], J(C,P) [Hz] of C(1)	^{31}P -NMR: δ [ppm]	$[\alpha]_{\text{D}}(25)$
(1S)-110	60.0 (151.4)	26.9	+24.5°
(1R)-110	59.1 (165.7)	27.2	+14.6°
(1S)-111	60.4 (151.6)	24.1	+27.7°
(1R)-111	59.5 (166.5)	24.5	+13.4°
(1S)-112	60.7 (151.6)	25.2	+16.2°
(1R)-112	59.8 (165.5)	25.6	+18.4°
(1S)-113	60.8 (154.4)	22.0	+26.7
(1R)-113	59.9 (167.1)	23.0	+16.6°
(1S)-114	62.4 (155.1)	14.8	+26.5
(1R)-114	---	16.7	---

Lithiumdiethyl-, -diisopropyl- und -di(*tert*-butyl)phosphit [129] addierten in CH_2Cl_2 -Lösungen mit ungefähr gleicher Selektivität an das Nitron **101**: Der Diastereomerenüberschuss betrug $85 \pm 2\%$ gemäss HPLC oder spez. Drehwert, oder $87 \pm 4\%$ gemäss ^{31}P -NMR, (Tab. 3; die Bestimmungsweise des Diastereomerenüberschusses wird am Ende dieses Abschnittes diskutiert). Die Selektivität von Lithiumdimethylphosphit war etwas niedriger, was bestenfalls eine geringe Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Grösse der Alkylreste des Phosphites zeigt. In THF Lösung bestand kein Unterschied mehr zwischen der Addition von Lithiumdimethyl-

und Lithiumdiethylphosphit; der Diastereomerenüberschuss erhöhte sich im ersteren Fall auf 91%.

Die Diastereoselektivität der Addition von Kaliumphosphiten an **101** war stets niedriger als diejenige der Addition von Lithiumphosphiten. Dies zeigte sich besonders bei sterisch anspruchsvolleren Phosphiten, die weniger reaktiv sind: Kaliumdi(tert-butyl)phosphit reagierte nicht mit **101** unterhalb von -40° .

*Tabelle 3: Die Diastereoselektivität der Addition von Lithium- und Kaliumdialkylphosphiten an das Nitron **101** in CH_2Cl_2 - und THF-Lösung.*

Anion LiPO_3R_2	Lösungs- mittel	Diastereomerenüberschuss (d.e.) ^{31}P -NMR	HPLC	(d.e.) $[\alpha]_D$ von (P)-Serin	Anion KPO_3R_2	Lösungs- mittel	d.e. ^{31}P -NMR
R = CH_3	CH_2Cl_2 THF	77% 91%	78% 90%	--- ---	R = CH_3	CH_2Cl_2 THF	58-67% 70%
R = CH_3CH_2	CH_2Cl_2 THF	89-91% 91%	87% 92%	--- ---	R = CH_3CH_2	CH_2Cl_2 THF	64-77% 78%
R = Bn	CH_2Cl_2 THF	79-83% 83%	80-83% 86%	80% ---	R = Bn	CH_2Cl_2	52%
R = $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	CH_2Cl_2	83-88%	---	84%	R = $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	CH_2Cl_2	11-50%
R = $(\text{CH}_3)_3\text{C}$	CH_2Cl_2	91%	---	86%	R = $(\text{CH}_3)_3\text{C}$	CH_2Cl_2	22-28%

Die Ergebnisse der Kaliumphosphitaddition waren zum Teil sehr schlecht reproduzierbar (siehe Tab. 3). Dies wurde nicht auf Ungenauigkeiten bei der ^{31}P -NMR-Analyse zurückgeführt wurde, sondern, ohne den Grund dafür eruiert zu haben, auf die experimentelle Ausführung.²⁵⁾

25) Es ist bekannt, dass bei sich konkurrierenden Reaktionsabläufen das Gegenion eines Nucleophils das Verhältnis von einem nucleophilem Angriff zu einem "Ein-Elektron-Transfer" beeinflusst [130a].

Bei der Addition von KPO_3Et_2 an 1-C-Nitroglycosylsulfone wurde eine Konkurrenz von radikalischem und nucleophilem Reaktionsverlauf postuliert [130b]. Im vorliegenden Fall wurden die Experimente zum einen Teil unter sauerstofffreier N_2 -Atmosphäre durchgeführt, zum anderen Teil unter Normalatmosphäre. Der Unterschied in der Sauerstoffkonzentration könnte für die erratischen Ergebnisse verantwortlich sein.

Überführung der N-Glycosylphosphonsäureester in (+)-(S)-Phosphaserin (106). In den besten Ausbeuten wurde (S)-Phosphaserin (+)-**106** aus dem α -Aminophosphonsäuredibenzylester (S)-**112** und aus dem Di(tert-butyl)ester (S)-**114** erhalten.

Aus dem Gemisch der Benzylester (S)-**112** und (1R)-**112** (Schema 24) wurde das Hauptisomere (S)-**112** durch drei Kristallisationen in 63% Ausbeute bezüglich Nitron **101** und in einer Diastereomerenreinheit von 98.7% erhalten werden (HPLC-Analyse). Die Hydrolyse von (S)-**112** mit 1N HCl/MeOH gab kristallines, geschütztes (+)-N-Hydroxyphosphaserin (+)-**116** (85%). Auf gleiche Weise wurde das Nebenisomere (1R)-**112**, das durch HPLC erhalten wurde, in (-)-**116** übergeführt.

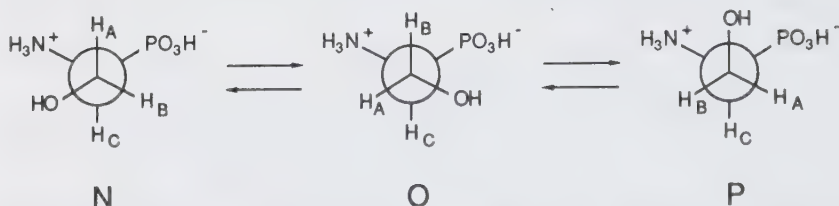
Die Hydrierung von (+)-(S)-**116** in Gegenwart von 10% Pd/C gab kristallines Phosphaserin (+)-(S)-**106** mit einem spezifischen Drehwert von $+30^\circ$ (H_2O) in 39% Ausbeute (bezogen auf das Oxim **99**).

Das Hauptdiastereomere des N-Glycosylphosphonsäuretert-butylesters (1S)-**114** (Schema 24) wurde nach einmaliger Kristallisation diastereomerenrein (NMR) in 68% Ausbeute aus dem Gemisch von (1S)-**114** und (1R)-**114** erhalten.

Die Hydrolyse von (1S)-**114** führte zu O-Benzyl-N-Hydroxyphosphaserin **118**, welches mit H_2 in Gegenwart von katalytischen Mengen Pd zum (+)-Phosphaserin (+)-**106** hydriert wurde (45% bezogen auf **99**). Nach Chromatographie an Dowex 50(H^+) und Lyophilisation wurde chromatographisch reines (+)-**106** als Schaum erhalten, der bei Zugabe von MeOH kristallisierte. Bei der Kristallisation wurde eine Erhöhung des spezifischen Drehwerts von $+28$ auf $+30^\circ$ beobachtet.

Konformation von Phosphaserin in D_2O . Im 1H -NMR Spektrum von (+)-**106** konnte das Signal bei 3.38 ppm mit Hilfe der Kopplung $J(H,P)$ von 14.2 Hz dem H-C(1) zugeordnet werden. Phosphaserin dürfte in D_2O -Lösung vorwiegend in der Konformation **N** vorliegen (Abb. 10). Dies wurde folgendermassen abgeleitet: Die Kopplungen $J(H,P)$ von 4.1 und 5.5 Hz für H_A (4.02 ppm) bzw. H_B (3.78 ppm) weisen auf einen H,C,C,P-Torsionswinkel unter 90° hin [131,132] und können nicht mit den Konformeren **O** und **P** vereinbart werden. Für diese Konformeren erwartet man ein $J(H_A,P)$ und ein $J(H_B,P)$ von 20-35 Hz [132].

Zudem lassen sich die Kopplungskonstanten $J(H_A,H_C) = 10$ und $J(H_B,H_C) = 4$ Hz durch Anwendung der Karplusgleichung [133] auf Winkel von $\sim 180^\circ$ und $\sim 60^\circ$ zurückführen, die nur in **N** auftreten.

Abbildung 10: Konformere von Phosphaserin **106**.

Absolute Konfiguration von Phosphaserin. Die (S)-Konfiguration von (+)-**106** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des Trifluormethoxyphenylpropionylamids **122** bestätigt (Abb. 11, S. 46). Das Amid **122** wurde folgendermassen erhalten (Schema 24, S. 40): Die Addition von Lithiumdiethylphosphit an **101** (CH_2Cl_2 , -60°) gab (1S)-**111** (66% nach Kristallisation, charakterisiert als O-Acetyl-derivat **115**). Die Hydrolyse von (1S)-**111** gab das stabile, geschützte (+)-N-Hydroxyphosphaserin **119** (95%). Die Hydrierung von **119** führte zu **121** (67%), welches mit (R)-3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropionylchlorid [**134**] zum Amid **122** acyliert wurde.²⁶⁾

Bestimmung des Diastereomerenüberschusses der Dialkylphosphitadditionen an das Nitron **101.** Die Integration der Signale im ^{31}P -NMR Spektrum einer Probe des N-Glycosylphosphonsäuredimethylesters **110** (Schema 24, S. 40), welche durch Mischen gleicher Mengen von (1R)-**110** und (1S)-**110** erhalten wurde, ergab einen d.e. von 5%. Es wurde deshalb angenommen, dass sich die Relaxationszeiten von ^{31}P -Kernen von Diastereoisomerenpaaren von Glycosylphosphonsäureestern nur wenig voneinander unterscheiden, so dass die Fehlergrenze des mit ^{31}P -NMR bestimmten Diastereomerenüberschusses kleiner als 2% ist, vorausgesetzt der Diastereomerenüberschuss sei grösser als 80%²⁷⁾.

26) Die unvollständige Hydrierung von **119** gab das O-benzylierte Phosphaserin **120** als Nebenprodukt (Schema 24, S. 40). Offenbar wird die N-O Bindung rascher hydrogenolysiert als die Benzylgruppen.

Die Hydrolyse von enantiomerenreinem Diethylphosphaserin **121** mit conc. HCl zu (+)-**106** (32% bezügl. **99**) erfolgte mit einem geringen Verlust an optischer Reinheit ($[\alpha]_D = +26.4^\circ$ ($c = 1.1$, H_2O)). Die Entalkylierung von **121** mit Trimethylsilylbromid [**135**] gab (+)-**106** mit einem $[\alpha]_D$ von $+28.0^\circ$ ($c = 2.5$, H_2O) nach Chromatographie an Dowex.

27) Die Fehlergrenze des d.e.-Wertes, die auf die unterschiedlichen Relaxationszeiten der diastereomeren ^{31}P -Kerne zurückgeht, ist von der Grösse des d.e.-Wer-

Für den mit HPLC bestimmten Diastereomerenüberschuss der Rohgemische der N-Glycosyl- α -aminophosphonsäuredimethyl-, -diethyl- und -dibenzylester **110** - **112** wurden reproduzierbare Werte nur dann erhalten, wenn *Lithiumphosphit* an **101** addiert wurde. Diese Werte stimmten bei einer maximalen Abweichung von 4% mit denjenigen einer ^{31}P -NMR Analyse überein (Tab. 3).

Die Diastereoselektivität der Addition von *Kaliumphosphiten* an **101** konnten nicht mit HPLC bestimmt werden, da die komplexen Rohgemische zu viele Nebenprodukte enthielten, die sich teilweise während der Chromatographie zersetzten.

Beim N-Glycosyl- α -aminophosphonsäurediisopropylester **113** und beim -di(*tert*-butyl)ester **114** wurde der mit ^{31}P -NMR bestimmte Diastereomerenüberschuss anhand der optischen Reinheit des durch Abbau erhaltenen (+)-Phosphaserins (+)-**106** überprüft. Als Referenzwert für enantiomerenreines **106** wurde ein spezifischer Drehwert von 30° ($c = 1$, H_2O) angenommen.

Im ersten Schritt des Abbaus wird der chirale Hilfsstoff abgetrennt. Bei allen in dieser Arbeit vorgestellten N-Glycosylphosphonaten wurde bei dieser Hydrolyse ein vollständiger Umsatz der Edukte beobachtet. (Die Ausbeute am entsprechenden isolierten N-Hydroxyaminophosphonsäureester betrug 86-95%) Die Anreicherung eines Enantiomeren durch selektive Hydrolyse eines Diastereomeren ist deshalb unwahrscheinlich.

Ebenfalls keine Anreicherung wird unter den gegebenen Reaktionsbedingungen für den der Hydrolyse folgenden Abbau der N-Hydroxyphosphonsäureester zur entsprechenden α -Aminophosphonsäure erwartet (obwohl er prinzipiell nicht ausgeschlossen werden kann): Bei der kat. Hydrierung und der sauren Hydrolyse werden keine neuen Chiralitätszentren gebildet und es werden keine chiralen Reagentien verwendet. Die diastereomeren Wechselbeziehungen der Enantiomeren des nichtracemischen Gemisches untereinander dürften unter den gegebenen Reaktionsbedingungen einen sehr geringen Einfluss auf den Reaktionsverlauf haben, da diastereoselektive Komplexierungen unwahrscheinlich sind.

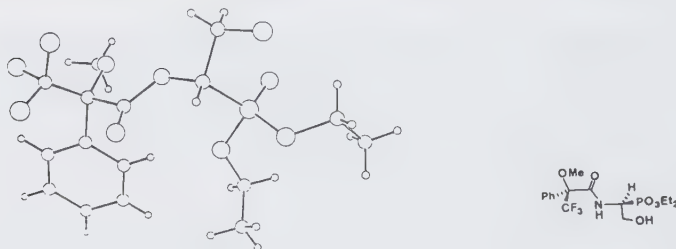
tes abhängig. Folgende Rechenbeispiele illustrieren dies:

Ist das Integral eines der beiden Diastereomeren wegen eines systematischen Fehlers um 10% grösser als das Integral für das andere Diastereomere, so wird bei einem 1:1 Gemisch mit einem "wahren" d.e. von 0% fälschlicherweise ein d.e. von 4.8% erhalten.

Bei einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 (mit einem "wahren" d.e. von 80%) erhält man mit einem gleichen systematischen Messfehler einen "falschen" d.e.-Wert von entweder 78.2 oder 81.7%. Der relative Fehler ist hier nur noch 1.8 und 1.3%. Bei einem Diastereomerenverhältnis von 19:1 ("wahrer" d.e. 90%) ist der relative Fehler des d.e.-Wertes kleiner als 1%.

In Übereinstimmung mit dieser Annahme führte die ^{31}P -NMR- und die HPLC-Analyse des α -Aminophosphonsäuredibenzylesters **112** sowie der spezifische Drehwert einer Probe von (+)-**106**, die aus **112** erhalten wurde, zu Werten mit einer Abweichung von nur 3% (Tab. 3).

Abbildung 11: Darstellung des Amides **122**

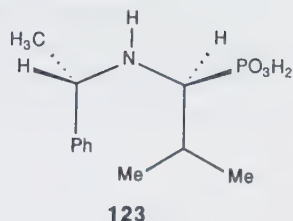


Die kristallographischen Daten wurden im *Cambridge Data Center* abgelegt. Monokline Raumgruppe $P2_1$: $a = 11.571(7)$, $b = 8.468(7)$, $c = 19.812(11)$ Å; $b = 98.83(5)^\circ$; $Z = 4$, $D(\text{berechnet}) = 1.43 \text{ g/cm}^3$. Intensitätsmessungen wurden bei -170° K mit einem *Nicolet R3m* Diffraktometer (Graphitmonochromator, $\text{MoK}\alpha$, $\lambda = 0.7107$ Å) ausgeführt. Die Struktur wurde durch die "heavy atom"-Methode gelöst; SHELXTL [125]. Die Kristalle waren von geringer Qualität und zeigten Anzeichen von Zersetzung während der Messung. Diese Beobachtung wurde durch Split Spots auf einem Oscillationsphoto nach dem Sammeln der Daten bekräftigt. Die endgültige Verfeinerung wurde mit isotropen thermischen Parametern ausgeführt, weil Versuche, die Struktur mit anisotropen Parametern zu lösen, physikalisch unvernünftige Werte für die EtO-Gruppen gab. Der endgültige R-Wert betrug 0.17. Selbst angesichts dieser Vorbehalte scheint kein Grund vorzuliegen, die Richtigkeit der Struktur anzuzweifeln und speziell die Konfiguration der Atome C(1) und C(2) in Frage zu stellen.

Die Röntgenstruktur wurde von Dr. J. Daly und Hr. P. Schönholzer, Zentrale Forschungseinheit, F. Hoffmann-LaRoche & Co. AG, Basel, durchgeführt.

4.2.1.2 Synthese von Phosphavalin.

Die bekannten asymmetrischen Synthesen von Phosphavalin **81** (*Schema 16*, S. 32), mit Induktionen von 22-70%, wurden oben besprochen. Die absolute Konfiguration von (+)-(S)-Phosphavalin **81** wurde durch die Röntgenstrukturanalyse von N-[(S)-1-Phenylethyl]phosphavalin **123** bestimmt [115].



Die Addition von Lithiumdiethylphosphit an das Nitron **102** in CH_2Cl_2 -Lösung gab bei -70° den N-Glycosyl- α -aminophosphonsäureester **124** (61%), der als O-Acetyl-derivat **125** charakterisiert wurde (*Schema 25*). Mit Kaliumdiethylphosphit wurde keine Addition beobachtet.

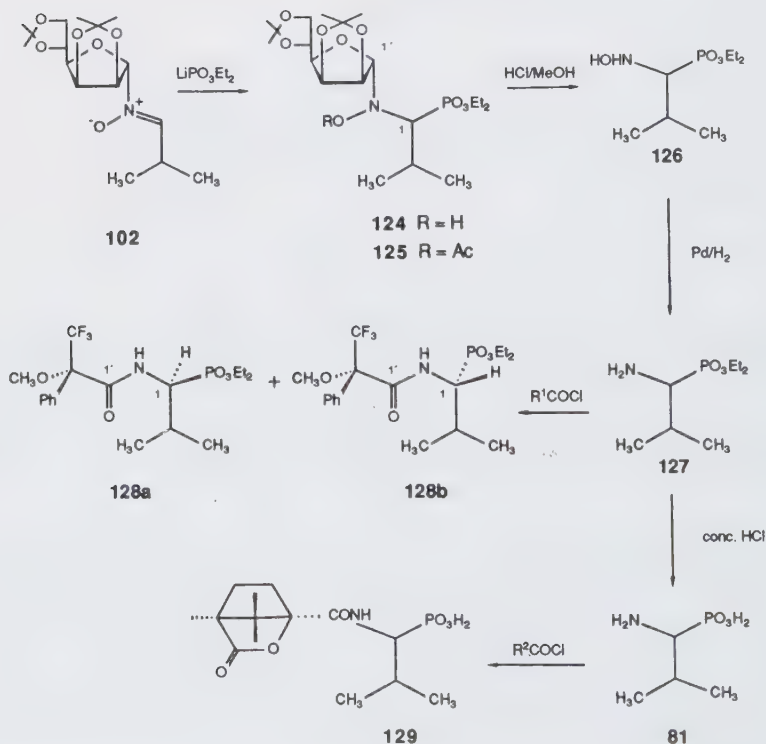
Im ^1H -NMR Spektrum von **124** zeigt das Signal von H-C(1) bei 3.33 ppm eine charakteristische Kopplung $J(\text{H,P})$ von 17.5 Hz. Im ^{13}C -NMR Spektrum haben die Signale von C(1), C(2) und C(1') eine chemische Verschiebung von 64.8 ($J(\text{C,P}) = 137.1$), 28.6 ($J(\text{C,P}) = 5.0$) und 98.0 ppm ($J(\text{C,P}) = 2.9$ Hz). Nur ein Signal (bei 27.5 ppm) wurde im ^{31}P -NMR Spektrum gefunden, selbst wenn die Phosphitadditionen bei 0 statt bei -70° ausgeführt wurden; dies bedeutet, dass die beiden (erwarteten) Diastereomeren eine gleiche chemische Verschiebung aufweisen oder dass nur ein Diastereomeres entstand.

Der Diastereomerenüberschuss von **124**, das keine für die HPLC-Analyse verwendbare UV-Absorption oberhalb von 200 nm aufweist, musste mit Hilfe eines Derivates bestimmt werden. Bei der Suche eines geeigneten Derivates gingen wir von racemischem Diethylphosphavalin ($\pm$) **127** aus. Aus (R)-2-Methoxy-2-phenyl-3,3,3-trifluoropropionylchlorid [134] und ($\pm$) **127** erhielten wir ein 1:1 Diastereomereengemisch der Amide **128a** und **128b** (87%), welche mittels ^{31}P -, ^{13}C - und ^1H -NMR unterschieden und mit HPLC an Kieselgel getrennt wurden. Im ^1H -NMR Spektrum von **128a** und **128b** erschien das Signal der CH_3O -Gruppe bei 3.38 ($J(\text{C,F}) = 1.3$ Hz) und bei 3.52 ppm ($J(\text{C,F}) = 1.5$ Hz). Die NH Signale gaben je ein Dublett ($J = 12$ Hz) bei 7.18 und 6.85 ppm. Das ^{31}P -NMR Spektrum war charakterisiert durch 2 Signale bei 24.09 und 24.02 ppm.

Die Hydrolyse des N-Glycosyl- α -aminophosphonsäureesters **124** führte zum instabilen N-Hydroxyphosphonsäureester **126**, der ohne Isolierung zum optisch aktiven Diethylphosphovalin (+)-**127** hydriert wurde (94% bzgl. **124**). Der Diastereo-

merenüberschuss des Gemisches von **128a** und **128b**, das ausgehend von rohem N-Glycosyl- α -aminoester **124** erhalten wurde, betrug 93% (HPLC auf Kieselgel und ^{31}P -NMR); dieser Wert wurde mit der Diastereoselektivität der Phosphitaddition gleichgesetzt. Der Diastereomerenüberschuss von **128**, welches ausgehend von umkristalisiertem **124** erhalten wurde, betrug 99.3% (HPLC).

Schema 25



Die in kochender conc. HCl ausgeführte Hydrolyse des Diethylesters (+)-**127**, der ausgehend von umkristalisiertem **124** (Diastereomerenreinheit >99%) erhalten wurde, gab (+)-Phosphavalin **81**, mit einem spezifischen Drehwert von -0.8° in 1N NaOH²⁸⁾. Die Enantiomerenreinheit dieser Verbindung wurde mit Hilfe des Cam-

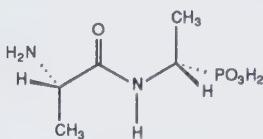
28) (+)-(S)-Phosphavalin **81** entspricht dem (-)-(S)-Dinatriumsalz von Phosphavalin. Ursprünglich wurde ein $[\alpha]_{\text{D}}(25)$ Wert von -10° für dieses Salz angegeben [115]. 1983 gaben Kafarski et al. [136] den von uns bestätigten Wert für das Dinatriumsalz an ($[\alpha]_{\text{D}}(25) = -0.6 \pm 0.2^\circ$ ($c = 1$, 1N NaOH)).

phosphorsäureamides **129** überprüft, das aus **81** und (-)-Camphorsäurechlorid [137] erhalten wurde. Das Rohgemisch des Amides **129** zeigte einen mit ^{31}P -NMR bestimmten Diastereomerenüberschuss von mindestens 92%; offensichtlich war die saure Hydrolyse des Diethylphosphavalins (+)-**127** von einer Abnahme der Enantiomerenreinheit begleitet. Das ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohgemisches von **129** wies nur 2 Signale auf, deren chemische Verschiebung identisch war mit den beiden Signalen gleicher Fläche, die eine Probe von **129** zeigte, welche ausgehend von racemischen Phosphavalin ($\pm$)-**81** [119] erhalten wurde.

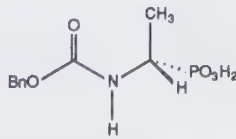
(+)-Phosphavalin **81** wurde aufgrund seines spezifischen Drehwertes eine (S)-Konfiguration zugeordnet [115].

4.2.1.3 Phosphaalanin.

Die bekannten asymmetrischen Synthesen von Phosphaalanin **84** (Schema 26) sind unter Abschnitt 3.2 aufgeführt. Die Diastereoselektivitäten lagen zwischen 22 und 40%. Die absolute Konfiguration von (+)-(S)-Phosphaalanin **84** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des Dipeptides **130** (Alafosfalin) bestimmt [128]. (+)-(S)-Phosphaalanin **84** wurde via Racematspaltung von ($\pm$)-**131** [136], nämlich durch Kristallisation des Chinin- und des Dehydroabiethylamin-Salzes von **131** und durch nachfolgende Hydrolyse erhalten. Optisch reines (+)-(S)-**84** zeigte einen spezifischen Drehwert von $+16.8^\circ$ (in 1N NaOH) [128].



130

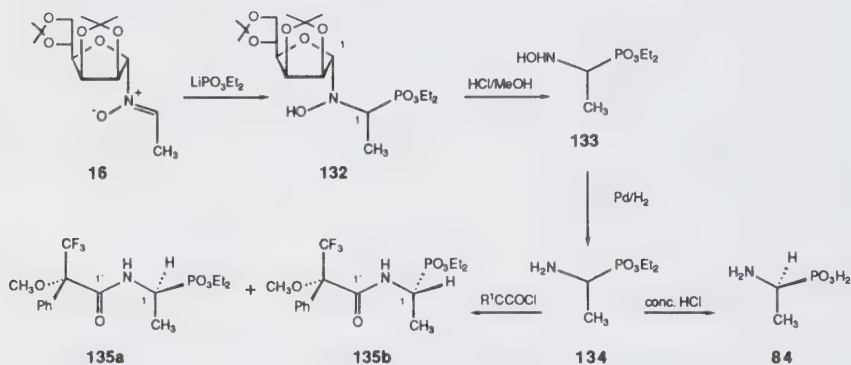


131

Die Bildung des Nitrons **16** aus dem Oxim **99** und Acetaldehyd wurde durch ein Quartett bei 7.0 ppm ($J = 7\text{Hz}$) für H-C(1) im ^1H -NMR Spektrum des Rohgemisches angedeutet. Da **16** weder durch Kristallisation noch durch Chromatographie (Kieselgel oder Kieselgel/ NaHCO_3) rein erhalten werden konnte, wurde das Rohgemisch vom überschüssigen Acetaldehyd befreit und bei -70° in CH_2Cl_2 mit Lithiumdiethylphosphit umgesetzt. Das N-Glycosyl- α -aminophosphonat **132** wurde dabei in 41% Ausbeute als Oel erhalten. Die saure Hydrolyse von rohem **132** führte zum zersetzlichen N-Hydroxyphosphonsäureester **133**, welcher zum Diethyl-

phosphoalanin (+)-(S)-**134** hydriert wurde (50% bzgl. **132**). Dieses liess sich durch saure Hydrolyse in (+)-Phosphaalanin **84** überführen (72%, $[\alpha]_D = +15.8^\circ$).

Schema 26



Die Diastereoselektivität der Addition wurde einerseits aus der optischen Reinheit von Phosphalanin (+)-**84** abgeleitet (90-95%) und andererseits mithilfe der HPLC-Trennung des Amides **128** auf einer ODS-Säule bestimmt (d.e. 91.5%). Das Amid **129** wurde ausgehend von rohem, optisch aktivem (+)-**134** erhalten. Zur Identifikation der HPLC-Peaks dieser Probe wurde ausgehend von racemischem Diethylphosphaalanin [138] ein 1:1 Gemisch der Diastereomeren **135a** und **135b** als Referenz hergestellt. Die spektroskopischen Daten von **135a** und **135b** sind jenen der analogen Phosphavalinderivate **128a** und **128b** ähnlich. ^{31}P -NMR-spektroskopisch lassen sich die Diastereomeren **a** und **b** von **135**, im Unterschied zu den Phosphavalinderivaten **128**, nicht voneinander unterscheiden.

Da die Ausbeute und das Verhältnis der (E)- und (Z)- konfigurierten Nitrone **16** im Rohprodukt nicht bestimmt werden konnte, ist eine Aussage über Ausbeute und Diastereoselektivität der Phosphitaddition schwierig. Das Experiment zeigt immerhin, dass eine gute Induktion auch dann erhalten werden kann, wenn sich das benötigte Nitron nicht rein herstellen lässt.

Die gefundene Diastereoselektivität bestätigt auch die bei der Synthese anderer N-Glycosylnitrone gemachte Beobachtung, dass deutlich bevorzugt nur ein Isomeres und zwar das (Z)-konfigurierte gebildet wird.

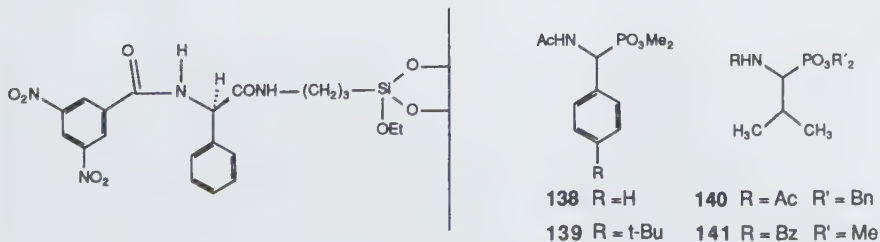
Eine Diskussion der Diastereoselektivität der Phosphitaddition an die Nitrone **101**, **102** und **16** findet sich im Abschnitt 4.3.

4.2.2 Bestimmung der Enantiomerenreinheit von α -Aminophosphonsäuren.

Die Bestimmung der optischen Reinheit von α -Aminophosphonsäuren setzt eine zuverlässige Kenntnis der spezifischen Drehwerte voraus, die zudem "genügend" gross sein müssen. Für Phosphavalin **81** (*Schema 25*) waren diese Bedingungen nicht erfüllt und anstelle der optischen Reinheit wurde der Diastereomerenüberschuss eines Derivates von Phosphavalin bestimmt (Abschnitt 4.2.1.2). Bei der Überführung eines nicht-racemischen Gemisches in ein Diastereomergemisch besteht bei nicht quantitativem Umsatz stets die Möglichkeit einer kinetisch kontrollierten Anreicherung eines der beiden Diastereomeren. (Diese Gefahr bleibt grundsätzlich auch bei Umsetzungen von nicht-racemischen Gemischen bestehen, bei denen keine neuen Chiralitätszentren gebildet werden [139]; nur ist sie unwahrscheinlicher [12]p. 11). Es wurde deshalb darauf verzichtet, die Diastereomerenreinheit von Phosphaphenylglycin **76**, 4-*tert*-Butylphosphaphenylglycin **136** und Phosphamethionin **137** (*Schema 27*) anhand der entsprechenden (erfolgsversprechenden) diastereomeren "Mosher-Amide" zu bestimmen, wie dies für Phosphavalin **81** und Phosphaalanin **84** gemacht wurde.

Als Alternative bot sich die HPLC-Analyse von *Enantiomergemischen* auf einer "chiralen" Säule an. Mit einer von Pirkle et. al. [140] eingeführten chiralen stationären Phase, bei der (R)-N-3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin (=DNBPG) an Kieselgel gebunden ist (*Abb. 12*), wurde eine grosse Anzahl Racemate von verschiedensten Verbindungsklassen getrennt, wie z.B. Amide und aromatische α -Hydroxyphosphonsäureester.

Abbildung 12



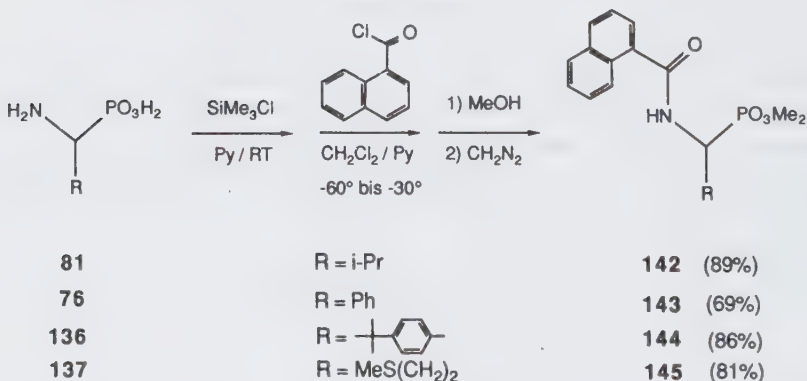
Erste Versuche zeigten, dass sich von den racemischen N-Acetylphosphonsäureestern **138** und **139** (*Abb. 12*) nur **138** auf der chiralen DNBPG-Säule voll-

ständig auftrennen liess.

Eine für Alkyl- wie auch für Arylaminophosphonsäuren geeignete Derivatisierung von α -Aminophosphonsäuren wurde am Beispiel des Phosphavalins **81** ausgearbeitet. Dabei musste die notwendige aromatische Funktion - siehe nächsten Abschnitt - durch die Derivatisierung eingeführt werden. Der Dibenzylester **140** von Phosphavalin liess sich auf der chiralen Säule nicht auftrennen, das Benzamid **141** wurde nur partiell aufgetrennt. Der analoge N-Naphthoylaminophosphonsäuredimethylester **145** hingegen wurde vollständig aufgetrennt. Auch die racemischen α -Aminophosphonsäuren **76**, **136** und **137** liessen sich als entsprechende N-Naphthoylphosphonsäuredimethylester auf der DNBP-G-Säule auftrennen.

Aus racemischem Phosphavalin **81** [119], Phosphaphenylglycin **76** [119], (4-*tert*-Butyl)phosphaphenylglycin **136** und Phosphamethionin **137** [141] wurden durch Silylierung mit Trimethylsilylchlorid, Acylierung mit 1-Naphthoylchlorid [142] und Veresterung mit Diazomethan die entsprechenden N-Naphthoylphosphonsäuredimethylester **142** (89%), **143** (79%), **144** (81%) und **145** (86%) erhalten.

Schema 27



Der Enantiomerenüberschuss von nicht-racemischen Gemischen dieser α -Aminophosphonsäuren, die in Abschnitt 4.2.3 beschrieben sind, wurde nach deren Überführung in die entsprechenden N-Naphthoylphosphonsäuredimethylester bestimmt. Diese Phosphonsäureester wurden ohne Isolierung der Zwischenprodukte hergestellt; bei der Chromatographie auf Kieselgel wurden alle relevanten Fraktionen gesammelt [143]. Wie wichtig das Sammeln aller "relevanten Fraktionen" ist, wurde durch die "Flash"-Chromatographie [144] eines nicht-racemischen Gemisches von **142** gezeigt (Abb. 13, S. 54):

Die erste Fraktion wies einen Enantiomerenüberschuss von 79% auf, der stetig bis zur letzten Fraktion (57%) abnahm. Der e.e. des Rohproduktes betrug 61.7%, jener der vereinigten Fraktionen nach Chromatographie 61.3%.

Eine Anreicherung des einen Enantiomeren bei der Chromatographie von nicht-racemischen Gemischen haben bereits *Dreiding et al.* gefunden [143].

Chromatographische Bestimmung der absoluten Konfiguration von α -Aminophosphonsäuren. *Pirkle et al.* beobachteten bei der chromatographischen Trennung von Racematen auf einer DNBPG-Säule, dass die relative Elutionsgeschwindigkeit von der absoluten Konfiguration des Enantiomeren abhängt und für Verbindungen der gleichen Substanzklasse (sofern diese sich nur geringfügig voneinander unterscheiden) qualitativ gleich bleibt. Diese experimentell gefundene Regelmässigkeit, die *Pirkle* als "chiral recognition" bezeichnet, erlaubt eine chromatographische Bestimmung der absoluten Konfiguration, indem "vergleichbare" Racemate mit zugeordneter und nicht zugeordneter absoluter Konfiguration unter gleichen Bedingungen chromatographiert werden. Dies haben wir, neben zusätzlichen Kriterien, für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von α -Aminophosphonsäuren ausgenützt (*Tab. 4*): Dem rascher eluierenden Enantiomeren wird stets eine (R)-Konfiguration zugeordnet.

Tabelle 4: Die Retentionszeiten der Enantiomeren verschiedener N-Napththoyl-aminophosphonsäureester bei der Chromatographie (HPLC) auf einer DNBPG-Säule.

(+)-(R)- 143^a : 20.5 min	(-)-(S)- 143 : 23.1 min
(+)-(R)- 144 : 11.5 min	(-)-(S)- 144 : 15.6 min
(-)-(R)- 142^a : 12.3 min	(+)-(S)- 142 : 15.3 min
(-)-(R)- 145 : 16.9 min	(+)-(S)- 145 : 18.9 min

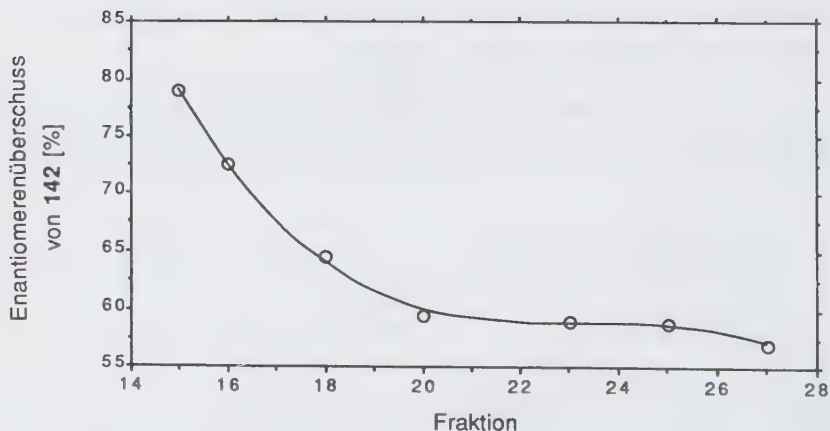
a) Die absolute Konfiguration der entsprechenden α -Aminophosphonsäure ist bekannt.

Die von *Pirkle* vorgeschlagene Rationalisierung der experimentell gefundenen Regelmässigkeiten bei der Chromatographie von Racematen berücksichtigt drei

gleichzeitige Wechselwirkungen zwischen der chiralen stationären Phase (CSP, siehe Abb. 12, S. 51) und der Testverbindung (=Substrat):

1. Die Bildung eines π -Komplexes zwischen der π -Akzeptorgruppe der CSP (Dinitrobenzoylgruppe) und einer π -Donorgruppe im Substrat.
 2. Die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Amid-Proton der Dinitrobenzamidgruppe der CSP und einer basischen Gruppe des Substrates.
 3. Die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen einer X-H-Funktion des Substrates und der Carbonylfunktion der Dinitrobenzamidgruppe der CSP, oder, wenn das Substrat keine für Wasserstoffbrücken geeigneten H-Atome aufweist, die sterische Wechselwirkung zwischen der Phenylgruppe des Glycins mit dem Substrat.
- Ohne genauere Berechnungen (= "Molecular Modelling") ist eine Beurteilung dieser Wechselwirkungen nicht möglich. Unabhängig von der Rationalisierung überzeugt *Pirkle's* Modell durch die grosse Zahl von Beispielen, aus denen es abgeleitet wurde, bzw. auf die es erfolgreich angewendet wurde.

Abbildung 13: Die Beeinflussung des Enantiomerenverhältnisses eines nicht-racemischen Gemisches von **142** durch Chromatographie an Kieselgel.



Säule (Kieselgel): Durchmesser 14mm; Höhe 15 cm; Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 1:1;
Fraktionengrösse 2-3 ml.

e.e. des Rohproduktes: 61.7%; e.e. des chromatographierten Produktes 61.4%.

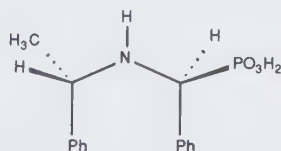
4.2.3 Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an C-Aryl-N-glycosylnitrone.

An die C-Aryl-N-glycosylnitrone **104** und **105** konnten im Unterschied zu C-Alkyl-N-glycosylnitronen Dialkylphosphitanionen nicht addiert werden (*Schema 28*). Auch in Gegenwart von Lewisäuren (wie ZnI_2 , AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, SbF_5 , B(OMe)_3) reagierten Dialkylphosphite nicht in der gewünschten Weise mit dem Nitron **104**: es wurde nur die 5,6-O-Isopropylidengruppe abgespalten. Vorversuche zeigten hingegen, dass $\text{P(OSiMe}_3)_3$ unter (Lewis)-Säure-Katalyse an C-Aryl- und C-Alkyl-N-Glycosylnitrone addierte.

Die im folgenden beschriebenen Additionen von $\text{P(OSiMe}_3)_3$ an N-Glycosylnitrone sind einerseits unter dem präparativen Gesichtspunkt der Synthese von enantiomerenreinen N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren und α -Aminophosphonsäuren dargestellt, andererseits unter dem Gesichtspunkt einer mechanistischen Fragestellung, nämlich der Frage nach den die Diastereoselektivität der Phosphitaddition beeinflussenden Faktoren.

4.2.3.1 Synthese von N-Hydroxyphosphaphenylglycin und Phenylphosphaglycin.

Die absolute Konfiguration von Phosphaphenylglycin **76**, für das mehrere asymmetrische Synthesen mit Diastereomerenüberschüssen bis zu 80% vorliegen (siehe 3.2), ist durch eine Röntgenstrukturanalyse des N-Phenylethyl-derivates **146** bestimmt worden [115].

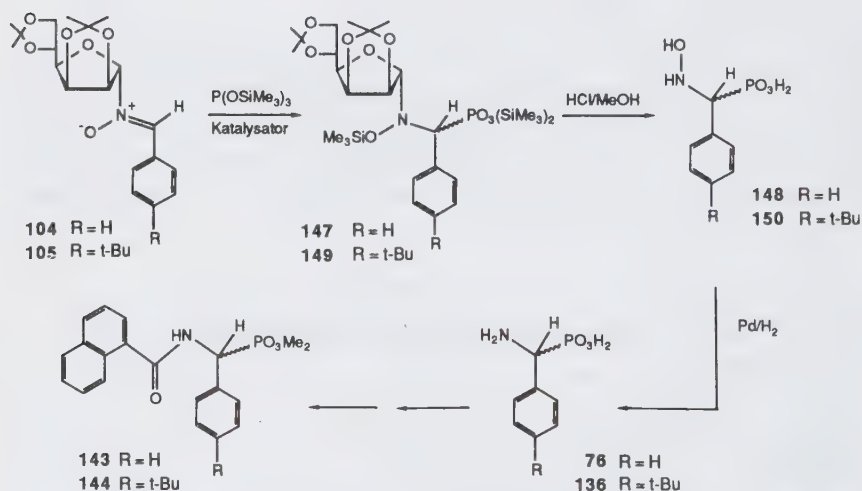


146

Eine Lösung des Nitrons **104** in CH_2Cl_2 /Benzol, die ca. 2 Äquivalente $\text{P(OSiMe}_3)_3$ enthielt, wurde bei -50°C mit 70% HClO_4 (0.14 Äquiv.) versetzt, wobei sich das Edukt augenblicklich umsetzte (*Schema 28*). Das *bona fide* Additionsprodukt **147** wurde in 1N methanolischer HCl bei RT zu (+)-(R)-N-Hydroxyphosphaphenylglycin (R)-**148** hydrolysiert. Die Bestimmung der (R)-Konfiguration war aufgrund des spezifischen Drehwerts von Phosphaphenylglycin **76** möglich, das aus (+)-(R)-**148** erhalten wurde. Rohes (R)-**148** wurde in verdünnte, wässrige Ammoniaklösung aufgenommen und durch Ansäuern mit HCl kristallisiert (77%). N-Hydroxyphosphaphenylglycin (+)-(R)-**148** zeigte eine optische Reinheit von

87.5%, die aus derjenigen von Phosphaphenylglycin (+)-(R)-**76** abgeleitet wurde. Eine Umkristallisation von (+)-(R)-**148** erhöhte die optische Reinheit auf 95%. Die N-Hydroxy- α -aminophosphonsäure (+)-(R)-**148** war nahezu unlöslich in DMF, DMSO, Pyridin, H₂O und AcOH; bei RT zersetzte sie sich in alkalischer Lösung bereits bei pH 8-9 und gab einen positiven Fehling Test.²⁹⁾ Eine Lösung von (+)-(R)-**148**, die nach der Chromatographie dieser Verbindung auf Dowex 50 (H⁺) erhalten wurde, zersetzte sich beim Einengen. (Ein starker, typischer Geruch wies auf die Bildung von Benzaldehyd hin, der allerdings nicht nachgewiesen wurde).

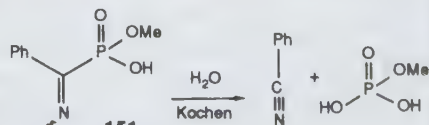
Schema 28



Die NMR-Daten von (+)-(R)-**148** und anderen N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren und α -Aminophosphonsäuren sind in Tab. 5 aufgeführt:

Im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum erscheinen die Signale der N-Hydroxyaminophosphonsäuren durchwegs bei niedrigerem Feld als die Signale der entsprechenden Aminophosphonsäuren; im ³¹P-NMR-Spektrum ist es gerade umgekehrt, die

29) Ein ähnliches Verhalten wurde für N-Hydroxy- α -aminocarbonsäuren beschrieben [145], die instabil sind [146,147] und beim Kochen ihrer wässrigen Lösungen in die entsprechende α -Aminosäure und das Oxim der α -Ketosäure disproportionieren. Auch ist bekannt, dass sich α -Oxyiminophosphonsäurealkylester, wie z.B. **151**, in saurer wässriger Lösung in das entsprechende Nitril und den Phosphonsäureester überführen lassen [148].



Signale von N-Hydroxyaminophosphonsäuren erscheinen bei höherem Feld. Die charakteristischen C,P-Kopplungen mit den zum Phosphoratom α -ständigen Kohlenstoffatomen liegen zwischen 123 und 142 Hz.

Die Hydrierung (18 Std) einer kristallisierten Probe von (+)-(R)-**148** mit H_2 in Gegenwart katalytischer Mengen Pd gab (R)-Phosphaphenylglycin (+)-(R)-**76** (91%) mit einer optischen Reinheit von 87.7%. Wiederholte Kristallisation von (+)-(R)-**76** aus EtOH/ H_2O führte zu enantiomerenreinem (+)-(R)-**76** (67%). Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC-Analyse des Dimethylnaphthoylderivates (+)-(R)-**143** bestimmt und durch den spezifischen Drehwert von (+)-(R)-**76** bestätigt.³⁰⁾

Tabelle 5: Charakteristische NMR-Daten von N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren und α -Aminophosphonsäuren in NaOD/D₂O (pH ca. 10).

$\begin{array}{c} \text{X HN} \quad \text{PO}_3\text{H}_2 \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{C} \\ \quad \diagup \\ \text{R} \end{array}$			¹ H-NMR: H-C(1)		¹³ C-NMR: C(1)		³¹ P-NMR
			J(H,P) [Hz]	δ [ppm]	J(C,P) [Hz]	δ [ppm]	δ [ppm]
148	R = C ₆ H ₅	X = OH	18.8	4.30	123.3	68.6	12.8
76	R = C ₆ H ₅	X = H	15.6 ^{a)}	3.81 ^{a)}	130.8	56.5	18.9 ^{b)}
150	R = <i>p</i> -(<i>t</i> -Bu)C ₆ H ₄	X = OH	18.3	4.15	123.6	68.1	13.0
151	R = <i>p</i> -(<i>t</i> -Bu)C ₆ H ₄	X = H	15.1	3.79	131.3	56.2	19.0
152	R = (CH ₃) ₂ CH	X = OH	12.0	2.69	127.8	68.0	18.8
136	R = (CH ₃) ₂ CH	X = H	12.5	2.42	136.9	56.7	21.9 ^{c)}
153	R = CH ₃ S(CH ₂) ₂	X = OH	12.9	2.95	132.7	60.5	17.1
137	R = CH ₃ S(CH ₂) ₂	X = H	—	2.75 ^{d)}	142.3	50.3	21.5

- a) [118]: 4.0 ppm (d, J = 16 Hz) in NaOD/D₂O. b) [119]: 17.9 ppm in 2M NaOD.
 c) [119]: 21.0 ppm in 2M NaOD. d) [141]: 3.44 ppm (m, 1 H) in D₂O.

Die Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an das Nitron **104** in Gegenwart von Spuren ZnCl₂ verläuft mit einer zur Addition von HClO₄ entgegengesetzten diastereofacialen Selektivität (Abb. 14). Eine benzolische Lösung von **104**, P(OSiMe₃)₃ und 0.01 Aequiv. ZnCl₂ in Benzol wurde während 18 Std unter Rückfluss gekocht

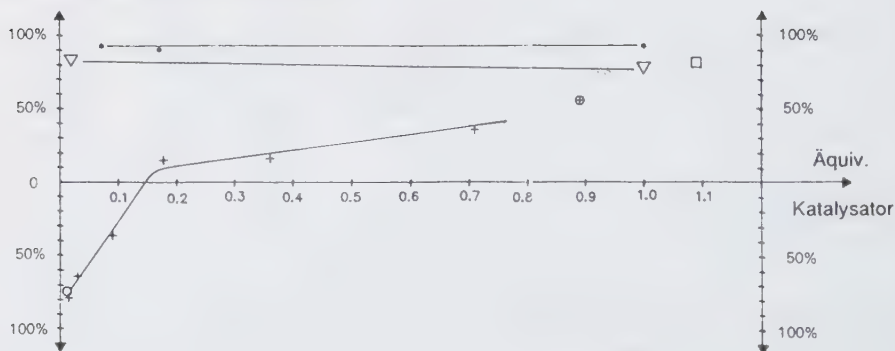
³⁰⁾ Optisch reines Phosphaphenylglycin (+)-(R)-**76** besitzt ein $[\alpha]_D^{25} = +19.4^\circ$ (c = 1, 1M NaOH) [136,149].

und anschliessend in saurer methanolischer Lösung hydrolysiert. Durch Zugabe von H_2O wurde das (S)-N-Hydroxyphosphaphenylglycin (-)-(S)-**148** ausgefällt und spektroskopisch rein in 92% chemischer Ausbeute und 88% optischer Reinheit erhalten.

Die Hydrierung einer Suspension von (-)-(S)-**148** führte zu kristallinem (S)-Phosphaphenylglycin (-)-(S)-**76**, das durch Kristallisation in 75% Ausbeute und 89% optischer Reinheit erhalten wurde. Die Chromatographie der Mutterlauge auf Dowex 50 (H^+) gab weiteres, spektroskopisch reines (-)-(S)-**5** mit einer optischen Reinheit von 46.4%. Offensichtlich wird die optische Reinheit bei der Kristallisation erhöht, ein Umstand, der bei der Kristallisation aller von uns erhaltenen, nicht-racemischen Gemischen von α -Aminophosphonsäuren beobachtet wurde, ausgenommen bei der Kristallisation von Phosphamethionin **137** (Schema 29, S. 63), bei der sich das Hauptenantiomere in der Mutterlauge anreicherte.

Abbildung 14: Die Abhängigkeit der Diastereoselektivität der Addition von Tris-(trimethylsilyl)phosphit an das Nitron **104** von der Menge und Natur des Katalysators (siehe auch exp. Teil, Tab. 7)

optische Reinheit von (+)-(R)-**76**



optische Reinheit von (+)-(R)-**76**

- * $\text{Zn}(\text{OTf})_2 / \text{THF} / -40^\circ$ ▽ $\text{HClO}_4 / \text{C}_6\text{H}_6 / \text{CH}_2\text{Cl}_2 / -50^\circ$ + $\text{ZnCl}_2 / \text{C}_6\text{H}_6 / \text{Rückfl.}$
 $\text{ZnCl}_2 / \text{C}_6\text{H}_6 / \text{RT}$ ○ $\text{ZnCl}_2 / \text{THF} / \text{Rückfluss}$ ⊕ $\text{ZnCl}_2 / \text{THF} / \text{RT}$

Die eigentümliche, vom Katalysator abhängige Umkehrung der Diastereoselektivität der Addition veranlasste die Untersuchung dieser Abhängigkeit von der Menge und der Natur des Katalysators sowie vom Lösungsmittel. Die Diastereoselektivität der

Addition wurde aus der optischen Reinheit des Phosphaphenylglycins **76** (*Schema 28*, S. 56 und *Abb. 14*) abgeleitet, in welches das Nitron **104** übergeführt wurde, ohne weder das Additionsprodukt **147**, noch die N-Hydroxy- α -aminophosphonsäure **148** zu isolieren. Phosphaphenylglycin **76** wurde durch Chromatographie (H_2O) an Dowex 50 (H^+) gereinigt und alle relevanten Fraktionen wurden gesammelt, so dass eine Anreicherung eines Enantiomeren durch Chromatographie ausgeschlossen werden kann [143].

Spuren von ZnCl_2 (0.01 Äquiv.) in kochendem Benzol führten zu (-)-(S)-**76** mit einer optischen Reinheit von 78.9%; grössere Mengen von ZnCl_2 erniedrigten zuerst die Diastereoselektivität, bis in Gegenwart von 0.18 Equiv. ZnCl_2 ein nahezu racemisches Gemisch erhalten wurde (*Abb. 14*). In Gegenwart von ca.1 Äquiv. ZnCl_2 , das sich auch während der Reaktion nicht vollständig löste³¹⁾, wurde in Benzol bei RT (+)-(R)-**76** in einer optischen Reinheit von 82.5% gebildet. Eine ähnliche Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Menge ZnCl_2 wurde mit THF als Lösungsmittel beobachtet.

Die beste (R)-Selektivität (optische Reinheit von (+)-(R)-**76** 91.3%) wurde in Gegenwart von Zinktrifluormethansulfonat ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$) in THF bei -40° gefunden. Der Enantiomerenüberschuss einer Probe des Naphthoylderivates (+)-**143** (*Schema 28*), die aus (+)-**76** erhalten wurde betrug 96%.³²⁾ In diesem Fall hing die Diastereoselektivität nur unwesentlich von der Menge des Katalysators ab (*Abb. 14*). Eine sehr schwache Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Menge des Katalysators wurde auch für HClO_4 (*Abb. 14*) beobachtet. In Gegenwart von Fluorid-(Tris-(dimethylamino)-sulfonium-difluorotrimethylsilicat [151] oder Tetrabutylammoniumfluorid) fand keine Reaktion zwischen $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ und **104** statt.

Die für die Diastereoselektivität verantwortlichen Faktoren werden in Abschnitt 4.3 diskutiert. Für die im Folgenden beschriebene Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an das

31) Das ungelöste ZnCl_2 könnte die Diastereoselektivität beeinflussen: *Berlan et al.* [150] berichteten unterschiedliche Diastereoselektivitäten für die Addition von gelöstem oder von nur teilweise gelöstem Lithiumdimethylcuprat an ungesättigte Oxazolidine.

32) Chromatographiertes (Dowex) **76** enthielt spektroskopisch nicht feststellbare Verunreinigungen (Salze?). Wenn solches Material kristallisiert wurde, war die Abweichung von optischer Reinheit und Enantiomerenüberschuss des entsprechenden Naphthoylderivates **143** kleiner als 1%; wenn die Kristallisation unterlassen wurde, war der Enantiomerenüberschuss von **143**, welches aus einer solchen Probe erhalten wurde, stets um 3-6% höher als die optische Reinheit von **76**.

C-Arylnitron **105** erwartet man, aufgrund der grossen strukturellen Ähnlichkeit mit **104**, ein ähnliches Verhalten.

4.2.3.2 Synthese von N-Hydroxy(4-*tert*-butyl)phosphaphenylglycin und von 4-(*tert*-Butyl)phosphaphenylglycin.

Die HClO_4 -katalysierte Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an das Nitron **105** in CH_2Cl_2 -Lösung bei -50° , gefolgt von saurer Hydrolyse und Fällung mit H_2O , gab die N-Hydroxy- α -aminophosphonsäure (+)-(R)-**149** (82%) mit einem Enantiomerenüberschuss von 90.2% (*Schema 28*, S. 56). Der Enantiomerenüberschuss wurde durch die HPLC-Analyse des entsprechenden N-Naphthoylderivates **144** bestimmt. Die abs. Konfiguration von (+)-(R)-**150** wurde aus der abs. Konfiguration von 4-(*tert*-Butyl)phosphaphenylglycin (+)-(R)-**136** abgeleitet, in das (+)-(R)-**150** übergeführt wurde.

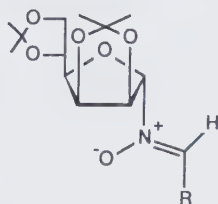
Die Zuordnung der absoluten Konfiguration von (*tert*-Butyl)phosphaphenylglycin **136** basiert auf einem Vergleich des spezifischen Drehwerts von **136** mit jenem des strukturell ähnlichen Phosphaphenylglycins **76**, dessen absolute Konfiguration bekannt ist [115]. Diese Zuordnung ist in Übereinstimmung mit Pirkle's "Chiral Recognition Model" [140], welches auf die relativen Retentionszeiten des Naphthoylderivates **144** angewendet wurde (Siehe Abschnitt 4.2.2, *Tab. 4*, S. 53).

Die Hydrierung von (+)-(R)-**150** in Gegenwart von Pd und H_2 in saurer methanolischer Lösung gab nach drei Kristallisationen enantiomerenreines [4-(*tert*-butyl)-phenyl]phosphaglycin (+)-(R)-**136** in 55% Ausbeute. Die Hydrierung einer nicht ausgefällten Probe von (+)-(R)-**150**, gefolgt von einer Chromatographie an Dowex 50 (H^+), gab (+)-(R)-**136** mit einem Enantiomerenüberschuss von 90.7%, der mit Hilfe des Naphthoylderivates **144** bestimmt wurde. Dieser Wert wurde als Mass für die Diastereoselektivität der Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ genommen. Die Ausbeute von (+)-(R)-**136** betrug nach Kristallisation 85%, bezogen auf das Nitron **105**.

Die mit 0.02 Äquiv. ZnCl_2 katalysierte Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an **105** in kochendem Benzol (18 Std), gefolgt von einer Hydrolyse und einer Hydrogenolyse, gab das (S)-Enantiomere (-)-**136** (82%) mit einem Enantiomerenüberschuss von 74.7%, der wiederum durch eine HPLC-Analyse des Naphthoylderivates **144** bestimmt wurde.

4.2.4 Untersuchungen zum Einfluss des Nitron-C-Substituenten bei den säurekatalysierten Phosphitadditionen.

Einer der Faktoren, der die Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom Katalysator bestimmen wird, ist eine Komplexierung des Katalysators durch das Nitron. Diese Vorstellung lässt für jene Nitrone ein ähnliches Verhalten erwarten, die ähnliche Komplexe bilden, was für die C-Arylnitron **104** und **105** der Fall ist. Das C-Alkylnitron **101** sollte sich ebenfalls wie diese Nitrone verhalten. Im Unterschied zu diesen Nitronen besitzen die C-Alkylnitron **101** und **103** in ihrem C-Substituenten einen potentiellen zusätzlichen Liganden, der das Komplexierungsverhalten dieser Nitrone und dadurch die Diastereoselektivität der Reaktion beeinflussen kann.



101 R = CH₂OBn

102 R = CHMe₂

103 R = (CH₂)₂SMe

104 R = C₆H₅

105 R = 4-t-Bu-C₆H₄

4.2.4.1 Addition von P(OSiMe₃)₃ an das Nitron **102**. Synthese von N-Hydroxyphosphavalin und von Phosphavalin.

Durch die basenkatalysierte Addition von Dialkylphosphiten an das Nitron **102** war nur enantiomerenreines (S)-Phosphavalin zugänglich (s. 4.2.1.2).

Die HClO₄ katalysierte Addition von P(OSiMe₃)₃ an das Nitron **102** (Schema 29, S. 63) gab nach Hydrolyse das kristalline N-Hydroxyphosphavalin (+)-(R)-**152** (77.7%). Die Hydrierung von (+)-(R)-**152** gab das (R)-konfigurierte Phosphavalin (-)-**81** (71%) mit einem Enantiomerenüberschuss von 95.4%, der anhand des Naphthoylderivates **142** bestimmt wurde. Nach zweimaliger Kristallisation aus EtOH wurde enantiomerenreines (-)-(R)-**81** erhalten.

Die durch 0.01 Äquiv. ZnCl₂ katalysierte Addition von P(OSiMe₃)₃ führte nach Hydrolyse und Hydrogenolyse zu (+)-(S)-**81** (85.4%) mit einem Enantiomerenüberschuss von 43.8%.

Die beiden Befunde bestätigten die Erwartung, dass sich die Nitron **102**, **104** und **105** bei diesen Additionen sehr ähnlich verhalten sollten.

4.2.4.2 Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron 101. Synthese von Phosphaserin.

Die $HClO_4$ -katalysierte Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron **101** (Schema 29) führte mit niedriger Selektivität (o.p. 30%)³³⁾ zum Phosphaserin (+)-(S)-**106** in 82% Ausbeute. Die $HClO_4$ -katalysierten Additionen an alle anderen, untersuchten N-Glycosylnitrone ergaben bevorzugt die (R)-konfigurierte α -Aminophosphonsäure.

Ein nahezu racemisches Gemisch von (+)-(S)-**106** (88%) in einer optischen Reinheit von 2% wurde in Gegenwart von äquimolaren Mengen $ZnCl_2$ erhalten. Bei der Katalyse durch 0.01 Äquiv. $ZnCl_2$ wurde (+)-(S)-**106** (90%) in einer optischen Reinheit von 87.7% gebildet.

Unter diesen Bedingungen ergab das Nitron **101** die höchste (S)-Selektivität von allen hier untersuchten Nitronen.

Nur schwach am (R)-Enantiomeren angereichertes (-)-**106** bildete sich bei der Katalyse mit ca. 1 Äquiv. $Zn(OTf)_2$ (o.p. = 17%; chem. Ausbeute = 83%)

Die unkatalysierte Addition von $P(OSiMe_3)_3$ führte bei RT und in Benzol zu (+)-(S)-**106** (72.9%) mit einer optischen Reinheit von 66%.

In allen diesen Fällen beziehen sich Ausbeuten und optische Reinheit auf spektroskopisch einheitliche Produkte, die durch Chromatographie (Dowex) gereinigt wurden.

Die Umkehrung der Selektivität bei der $HClO_4$ -Katalyse, der nahezu vollständige Verlust der Selektivität in Gegenwart von 1 Äquiv. $ZnCl_2$, sowie in Gegenwart von 1 Äquiv. $Zn(OTf)_2$, - was alles bei den anderen Nitronen nicht beobachtet wurde - weisen auf den Einfluss des Benzyloxysubstituenten von **101** hin und bekräftigen die Annahme, dass Komplexierungseffekte die Diastereoselektivität mitbestimmen. Eine diese Befunde berücksichtigende Rationalisierung wird in Abschnitt 4.3 vorgestellt.

4.2.4.3 Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron 103. Synthese von N-Hydroxyphosphamethionin und von Phosphamethionin.

Die Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an in THF gelöstes Nitron **103** bei -40° in Gegenwart von 0.03 Equiv. $Zn(OTf)_2$, gefolgt von Hydrolyse und Fällung mit H_2O gab N-Hy-

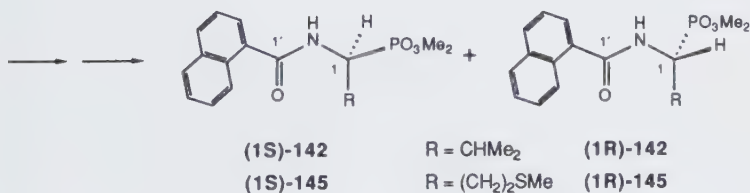
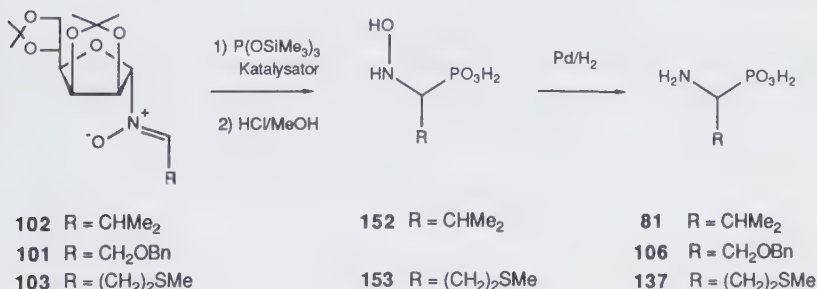
³³⁾ Für optisch reines (+)-**106** wurde wiederum $[\alpha]_D(25) = +30^\circ$ ($c = 1$, H_2O) angenommen. Siehe 4.2.1.1.

droxyphosphamethionin (+)-(R)-**153** (Schema 29). Dieses wies einen sehr niedrigen spezifischen Drehwert von $+0.8^\circ$ in 1N NaOH auf.

Die Hydrierung des mit H_2O gefällten (+)-(R)-**153** gab nach Chromatographie (H_2O) an Dowex 50 (H^+) und Lyophilisieren das Phosphamethionin (-)-(R)-**137** in 88% Ausbeute. Der Enantiomerenüberschuss betrug 76.8% und wurde mit Hilfe des Naphthoylderivates **145** bestimmt. (Zur Zuordnung der abs. Konfiguration von (-)-**137** siehe Ende dieses Abschnittes.)

Die Hydrierung von rohem, nicht gefälltem (+)-(R)-**153** ergab (-)-(R)-**137** in 77% Ausbeute (bezogen auf das Nitron **103**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 78.5%, den wir mit der Diastereoselektivität der Addition gleichsetzen.

Schema 29



Die entsprechend durch HClO_4 - und die durch 1 Äquiv. ZnCl_2 -katalysierten Additionen von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an **103** gaben (-)-(R)-**137** mit einem Enantiomerenüberschuss von 44.9 bzw. 39.4%, während mit geringen Mengen von ZnCl_2 (0.01 Äquiv.) (+)-(S)-**137** in 85% Ausbeute mit einem e.e. von 60.8% erhalten wurde.

Die Diastereoselektivitäten der Additionen an das Nitron **103** sind unter den verschiedenen katalytischen Bedingungen stets niedriger, als jene für die Arylnitron **104** und **105**. Sie ist jedoch deutlich höher als jene für das benzyloxy-substituierte Nitron **101**, mit Ausnahme der Addition in Gegenwart von Spuren ZnCl_2 .

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Phosphamethionin **137** basiert einmal auf Pirkle's "Chiral Recognition Model", welches auf das nicht-racemische Gemisch der Naphthoylderivate **145**, in die man **137** übergeführt hatte, angewendet wurde (siehe Tab. 4, S. 53). Im weiteren stimmt diese Zuordnung mit jener überein, die man erhält, wenn von den Bedingungen der Katalyse auf die bevorzugt gebildete abs. Konfiguration geschlossen wird, in Analogie zu den Ergebnissen, die für Phosphaphenylglycin **76** gefunden wurden: bevorzugte Bildung des (S)-Diastereomeren mit Spuren von ZnCl_2 , bevorzugte Bildung des (R)-Diastereomeren in Gegenwart von HClO_4 , 1 Äquiv. ZnCl_2 oder $\text{Zn}(\text{OTf})_2$.

Unsere Zuordnung stimmt auch mit dem Vorschlag von *Kupczyk-Subotkowska* und *Mastalerz* [152] überein, welche optisch reines (-)-(S)-**137** ($[\alpha] = -40.4^\circ$, $c = 1.0$, 0.25M NaOH) durch Racematspaltung erhielten. Die (S)-Konfiguration von (-)-**137** wurde aufgrund des chromatographischen Verhaltens von Dipeptiden abgeleitet, die (+)- und (-)-**137** enthielten. Diese Zuordnung setzt allerdings voraus, dass die Regelmäßigkeiten, welche bei der Chromatographie von Aminocarbonsäuredipeptiden gefunden wurden, auch für Phosphonopeptide gelten.

4.3 Rationalisierung der Diastereoselektivität der Phosphitaddition.

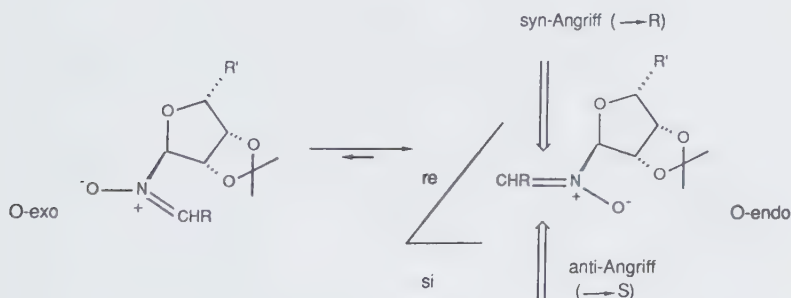
Die Diastereoselektivität der nucleophilen Addition von Phosphiten an N-Glycosylnitrone und der Diastereomerenüberschuss der Additionsprodukte sind nur dann vergleichbar, wenn die Addition des Phosphits an ein diastereomerenreines Nitron erfolgt. Sobald eine der Addition vorgelagerte (Z/E)-Isomerisierung der Nitrone auftritt, setzt sich der Diastereomerenüberschuss aus den sich gegenseitig kompensierenden Diastereoselektivitäten der Phosphitaddition an das (Z)- und an das (E)-Nitron zusammen.

Für eine (Z/E)-Isomerisierung wurden experimentell keine Anzeichen gefunden: Im ^1H -NMR-Spektrum einer Lösung des Benzyldennitrone **104** (Schema 21, S. 35) in Gegenwart von HClO_4 (bei -50°C) oder in Gegenwart von ZnCl_2 (bei RT) wurde nur eine Veränderung der chemischen Verschiebung einzelner Signale festgestellt (siehe unten), ohne dass neue Signale aufgetreten wären.

Dünnschichtchromatographisch wurde bei keinem Nitron je Anzeichen einer Isomerisierung während der Phosphitaddition beobachtet.

Aufgrund dieser Befunde ist eine der Addition vorgelagerte (Z/E)-Isomerisierung unwahrscheinlich, wenngleich sie nicht völlig ausgeschlossen werden kann (Curtin-Hammett-Prinzip).

Abbildung 15



Die Diastereoselektivität der nucleophilen Addition von Dialkylphosphiten und von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an N-Glycosylnitrone kann nun auf zwei Faktoren zurückgeführt werden:

- (1) Auf die Beeinflussung der Drehbarkeit um die $\text{C}(1')\text{-N}$ -Bindung und die Veränderung des Konformerengleichgewichtes in Gegenwart eines Katalysators.
- (2) Auf die Beeinflussung der Angriffsrichtung des Nucleophils durch Komplexierungseffekte des Katalysators mit dem Nitron und/oder dem Nucleophil.

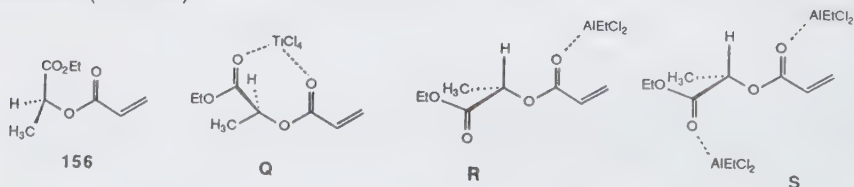
4.3.1 Beeinflussung der Drehbarkeit um die C(1')-N-Bindung und die Veränderung des Konformerengleichgewichtes. - Strukturvorschläge für Katalysator-Nitron-Komplexe.

Unter Annahme der Hypothese des kinetischen anomeren Effektes sind, wie bereits früher ausgeführt wurde, nur zwei reaktive Konformationen für N-Glycosylnitron zu berücksichtigen, nämlich die mit *O-endo* und *O-exo* bezeichneten Konformationen (Abb. 15). In Gegenwart eines Katalysators kann das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Konformeren, das in Abwesenheit eines Katalysators auf der Seite des *O-endo* Konformeren liegt, auf zwei Arten beeinflusst werden:

- i) Chelatisierungsphänomene unter Beteiligung des Sauerstoffatoms der Nitronfunktionen und eines oder ev. mehrerer Sauerstoffatome des Glycosylrestes bewirken eine Bevorzugung der *O-exo* Konformation.³⁴⁾
- ii) Durch den sterisch grösseren Anspruch der komplexierten O-Atome der Nitronfunktion wird die Bevorzugung der '*O-endo*' Konformation durch Destabilisierung

34) Wie bereits erwähnt (S. 7) wurde die Diastereoselektivität von Grignard Reaktionen an Crotonsäureester von Kohlenhydraten durch die Annahme von Komplexierungseffekten rationalisiert.

Helmchen et al. [153] beschrieben eine asymmetrische Diels-Alder Reaktion zwischen dem Acrylsäureester von (S)-Milchsäureethylester (**156**) und Cyclopentadien (oder Isopren), bei welcher eine diastereofaciale Selektivität des Dienophils gefunden wurde, die von der Natur der katalysierenden Lewisäure (TiCl_4 oder EtAlCl_2) und dem Verhältnis von Katalysator und Acrylsäureester abhängt. Sie isolierten einen 1:1 Chelatkomplex **Q** des Acrylsäureesters mit TiCl_4 und bestimmten dessen Struktur durch eine Röntgenstrukturanalyse. Das Zentralatom ist mit beiden Carbonyl-O-Atomen koordiniert und man findet eine synperiplanare Anordnung der Ethoxycarbonylgruppe und der Enoatgruppe. Eine antiperiplanare Anordnung dieser beiden Funktionalitäten wurde in Gegenwart von EtAlCl_2 postuliert (**R** und **S**).



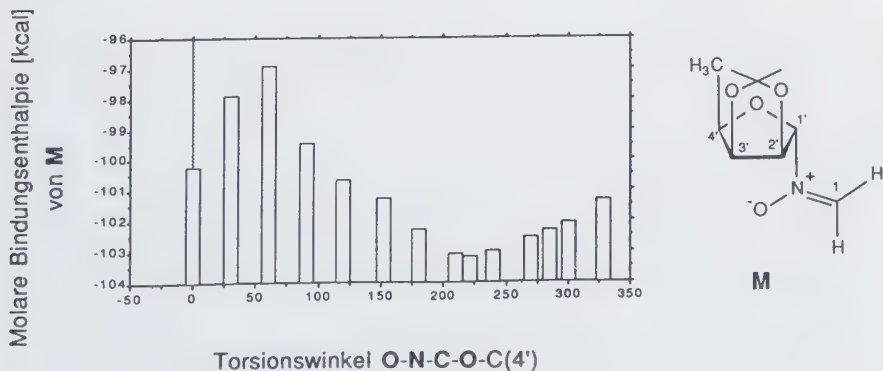
Bloch und *Gilbert* [154] haben bei der Addition von Alkylmagnesiumbromid an einen chiralen Aldehyd (5-Hydroxymethyl-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-en-6-carbaldehyd) eine deutliche Abhängigkeit der diastereofacialen Selektivität vom Lösungsmittel (THF oder Et_2O) gefunden. Dieser schwierig zu rationalisierende Befund scheint auf Komplexierungseffekten zu beruhen. (Die Autoren geben keine Erklärung.)

verringert (ohne weitere Chelatisierungseffekte). Die Bevorzugung der O-endo Konformation wurde ja auf den grösseren sterischen Anspruch der Alkyliden- oder der Aryliden-Gruppen der Nitronfunktion gegenüber dem Nitronsauerstoff zurückgeführt.

iii) Durch Komplexierung könnte der postulierte kinetische anomere Effekt überspielt werden und es wären dann, neben der O-endo und O-exo Konformation, weitere Konformationen zu berücksichtigen. Der Vergleich der Reaktivitäten des N-Glycosylnitrons **104** und des entsprechenden Pseudozuckernitrons **180** gegenüber Tris(trimethylsilyl)phosphit legt jedoch nahe, einen kinetischen anomeren Effekt auch in Gegenwart eines Katalysators anzunehmen (siehe 4.4).

Rechnerische Konformationsanalyse: Der berechnete Energieunterschied von O-endo und O-exo-Konformeren der Modellverbindung **M** ist in der Gasphase nahezu 3 kcal³⁵⁾ (Abb. 16) und es darf angenommen werden, dass N-Glycosylnitronre bevorzugt in der O-endo Konformation vorliegen; dies wurde bereits aufgrund von n.O.e.-Messungen an den N-Glycosylnitronen **101**, **102** und **104** postuliert. In Anbetracht des grossen Energieunterschiedes dieser beiden Konformeren scheint das bevorzugte Vorliegen des O-exo Konformeren durch monodentate Komplexierung mit einem Katalysator, d.h. ausschliesslich aufgrund eines erhöhten Raumanpruchs des komplexierenden O-N Funktion, unwahrscheinlich.

Abbildung 16: Die molare Bildungsenthalpie der Modellverbindung **M** in Abhängigkeit des Torsionswinkels O-N-C-O-C(4').

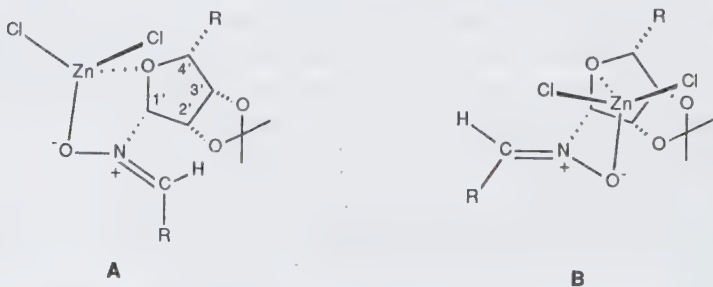


35) Bei der AM1-Rechnung [155] wurde nur der Torsionswinkel O-N-C-O-C(4') vorgelegt (O-endo 270°, O-exo 90°); alle anderen Parameter sind optimiert.

ZnCl₂-N-Glycosylnitron-Komplexe: Die Zugabe von ZnCl₂ (ca. 0.4 Äquiv.) zu einer Deuterobenzol-Lösung des Benzylidennitrons **104** bei RT erhöhte die chemische Verschiebung von H-C(1) um 0.35 ppm, von H-C(1') um 0.28 ppm, von H-C(2') um 0.53 ppm und von H-C(3') um 0.23 ppm; diejenige von H-C(4') blieb nahezu unverändert (+0.09 ppm). Aufgrund der beobachteten Veränderungen der chemischen Verschiebung muss das Zinkatom vorallem in der Nähe von H-C(2') sein und etwas weiter entfernt von H-C(1') und H-C(3').

Die grosse Verschiebungsdifferenz des H-C(2') weist auf eine Komplexierung des O-C(2') hin. Die beobachteten Veränderungen der Verschiebungen der Signale können sowohl auf σ -Effekte (durch Bindungen) als auch auf Feldeffekte (durch den Raum) zurückgeführt werden. Ob nun die Verschiebungsdifferenz des H-C(2') auf eine Komplexierung des O-C(2') oder auf eine direkte Beeinflussung (=Feldeffekt) des H-C(2') durch das Zn(II)-Atom zurückgeht, ist aufgrund der NMR-Daten allein schwierig zu entscheiden.³⁶⁾

Abbildung 17: N-Glycosylnitronne als bidentate Liganden



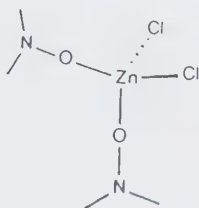
³⁶⁾ Die Bedeutung eines Feldeffektes wird durch Zugabe von ZnCl₂ zum Nitron **101** (siehe S. 76) deutlich: Die Signale der beiden H-C(2) werden dadurch um ein $\Delta\delta$ von +0.55 und +0.36 ppm nach tieferem Feld verschoben. Die Differenz der Verschiebungsdifferenzen ($\Delta\Delta\delta$) von 0.2 ppm muss auf die räumliche Nähe zum Zn(II)-Atom zurückgehen, da beide H-Atome über 4 Bindungen mit dem Nitronsauerstoff verknüpft sind. Die Verschiebungsdifferenz des einen über 4 Bindungen mit dem Nitronsauerstoff verknüpften H-C(2) ist zudem grösser (=0.55 ppm) als diejenige des trans zum Nitronsauerstoff ständigen H-C(1) (=0.36 ppm), das über 3 Bindungen mit dem Nitronsauerstoff verknüpft ist. (Eine Komplexierung des ZnCl₂ mit dem Nitronsauerstoff und mit O-Bn, ist unwahrscheinlich, da $\Delta\delta$ für die benzyllischen H-Atome nur +0.08 und +0.15 ppm beträgt.)

Die geringe Verschiebungsdifferenz des H-C(1')-Signals (+0.08 ppm), das über 3 Bindungen mit dem Nitronsauerstoff verknüpft ist, kann als Resultat folgender sich kompensierender Effekte aufgefasst werden: Entschirmung durch das Zn(II)-Atom (Feld- und σ -Effekt) und Abschirmung durch die Phenylgruppe (siehe Komplex **G** in Abb. 21, vgl. Diskussion S. 76).

In Gegenwart von Spuren Mengen vs. äquimolaren Mengen ZnCl_2 wurde bei den Phosphitadditionen eine umgekehrte Diastereoselektivität gefunden, was nahelegt, dass verschiedene ZnCl_2 -Nitronkomplexe vorliegen. Die beste Ligandenstelle von **104** ist das Sauerstoffatom der Nitronfunktion und man erwartet eine Bindung des Zn(II) an dieses Sauerstoffatom. Für einen möglichen Chelatkomplex bietet sich als weitere Ligandenstelle das O-C(4') an: Der interatomare Abstand von O-N zu O-C(4') entspricht in etwa dem O-O Abstand, der in $\text{ZnCl}_2(\text{N-Oxid})_2$ -Komplexen³⁷⁾ gefunden wird (2.95-3.20Å). Er ist für das O-endo und das O-exo Konformere der Modellverbindung **M** (Abb. 16, S. 67) mit Torsionswinkeln von 270 und 90° nahezu gleich, nämlich 3.06 und 3.08Å (Abb. 18). Gegen einen Komplex **A** (mit dem O-exo Konformeren des N-Glycosylnitrons als bidentaten Liganden) spricht die grosse Verschiebungsdifferenz für das Signal von H-C(2') bei der Zugabe von ZnCl_2 . Beim Vorliegen eines Komplexes **B** (mit dem O-endo Konformeren) erwartet man insbesondere für H-C(4') eine grössere Veränderung der chemischen Verschiebung, als gefunden wird; jene von H-C(1') und H-C(2') dürften unter den beobachteten liegen. Neben O-C(4') ist auch O-C(2') als potentielle Ligandenstelle für einen Chelatkomplex zu berücksichtigen. Der O-N/O-C(2') Abstand beträgt jedoch 4.06 Å für das O-endo und 4.47 Å für das O-exo Konformere von **M**, was eine Komplexierung von O-C(2') weniger günstig erscheinen lässt als eine Komplexierung von O-C(4')

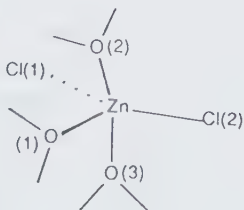
37) Bei der Kristallstrukturanalyse von Dichlorobis(2,6-Lutidin N-Oxid)Zink(II) (**T**)[156a] und von Dichlorobis(Pyridin N-Oxid)Zink(II) (**U**)[156b] wurden folgende Atomabstände [Å] und Bindungswinkel [°] gefunden:

	Zn-O	ZnCl	O-O	Cl-Cl	O-Zn-O	Cl-Zn-Cl
T	2.01	2.246	2.95	3.783	94.7	114.8
U	1.992	2.214	3.20		106.8	119.5



In einem Dioxan- ZnCl_2 -Komplex [157] liegt ein fünffach koordiniertes Zn-Atom vor, das eine gestörte trigonal-bipyramidale Geometrie einnimmt. Eines der drei Dioxanmoleküle tritt als überbrückender, bidentater Ligand auf.

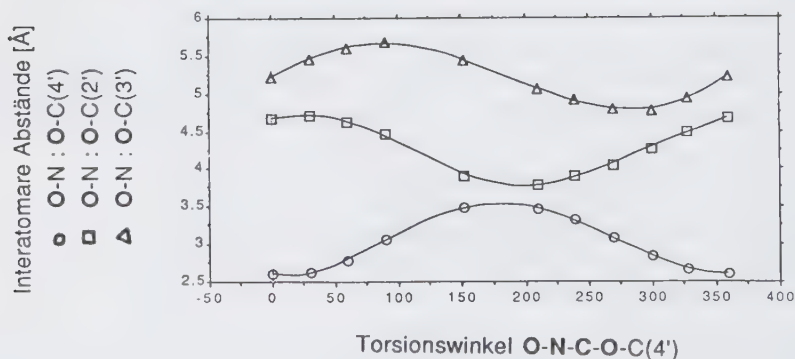
Abstände [Å]	Winkel [°]
Zn-Cl(1)	2.18
Zn-Cl(2)	2.15
Zn-O(1)	2.06
Zn-O(2)	2.33
Zn-O(3)	2.65
O(1)-Zn-O(2)	85.9
O(1)-Zn-O(3)	79.1
O(2)-Zn-O(3)	164.3
Cl-Zn-Cl	133.2



(Abb. 17). Auch sterische Wechselwirkungen sprechen nicht für eine Bevorzugung der Komplexierung von O-C(2') gegenüber O-C(4') (trans verknüpfter Ring).

In Gegenwart von Spuren Mengen ZnCl_2 , wo das N-Glycosylnitron im ca. 70-fachen Überschuss vorliegt, wird mehr als ein Nitronsauerstoff mit dem ZnCl_2 koordinieren, und es ist nicht auszuschliessen, dass auch die Chlorliganden durch den Nitron-sauerstoff ersetzt werden. (Ein Chelatkomplex dürfte - wenn überhaupt - bevorzugt mit äquimolarer Menge ZnCl_2 und Nitron gebildet werden). In einem Komplex vom Typ C (Abb. 19, S. 71) der mit den Strukturdaten der ZnCl_2 -Nitronkomplexe T und U vereinbar ist, sollte eine C_2 -Symmetrie auftreten und die beiden Nitronliganden dürften nicht unterscheidbar sein.

Abbildung 18: Interatomare Abstände der Atome O-C(2), O-C(3) und O-C(4) vom Sauerstoffatom O-N in Abhängigkeit vom Torsionswinkel O-N-C-O-C(4').



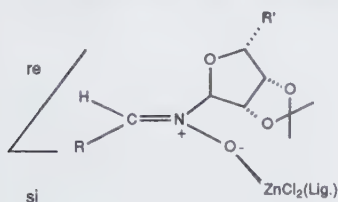
Aufgrund allgemeiner Erfahrung mit Zinkkomplexen in Lösung erwartet man mit äquimolaren Mengen ZnCl_2 kaum einen mononuklearen Komplex, wie dies mit Spuren Mengen ZnCl_2 postuliert wurde, sondern eher einen durch Liganden überbrückten polynuklearen Komplex. Es ist auch durchaus möglich, dass zwei Zn-Atome an den gleichen Nitronsauerstoff gebunden sind. Wenn man berücksichtigt, dass das Zn(II) -Atom wegen seiner d^{10} -Elektronenkonfiguration in Komplexen keine Ligandfeldstabilisierung erfährt und somit eine nur wenig ausgeprägte Bevorzugung spezieller Geometrien zeigt³⁸⁾, so werden die Schwierigkeiten bei der Beurteilung

³⁸⁾ Dies widerspiegelt sich auch darin, dass in physiologischen Prozessen das Zn(II) -Atom in unterschiedliche Ligandhüllen von verschiedenen Enzymsystemen

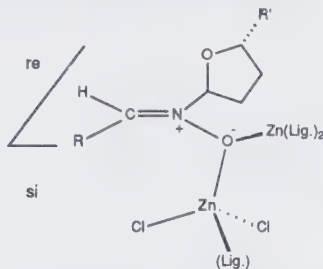
möglicher Strukturen deutlich. Mit dem Komplex **D** wird postuliert, dass das eine Zn(II)-Atom deutlich auf der sterisch weniger gehinderten si-Seite der Nitronfunktion liegt, während das andere Zn(II)-Atom weniger ausgeprägt die re-Seite abschirmt. Damit wird die Angriffsrichtung des Nucleophils präjudiziert (siehe S. 74). Als Ligand (Lig.) könnte Cl-Zn, O-N, O-R (O-C(2') ?) oder P(OSiMe₃)₃ auftreten. Für letzteren Vorschlag spricht die Beobachtung, dass sich die Löslichkeit von ZnCl₂ in Benzol in Gegenwart von P(OSiMe₃)₃ deutlich erhöht.

Der grosse Reaktivitätsunterschied bei der Addition von P(OSiMe₃)₃ an das Benzylidennitron **104** in Gegenwart von äquimolarer Menge ZnCl₂ (30 Min, 25°C) gegenüber der Addition in Gegenwart von Spuren Mengen ZnCl₂ (16 Std, 80°) stützt den Strukturvorschlag **D**. (Ohne Zweifel sind in Lösung mehrere, koexistierende Komplexe zu erwarten. Für die Diskussion der Diastereoselektivität wird nur der reaktivste berücksichtigt).³⁹⁾

Abbildung 19: Komplexe von N-Glycosylnitronen mit Zinkchlorid.



C Lig. = N-Glycosylnitron



D Lig. = Cl-Zn, O-N, C-O-C oder P(OSiMe₃)₃

Zn(OTf)₂-N-Glycosylnitron-Komplexe: Zn(OTf)₂ katalysiert die Additionen von Tris(trimethylsilyl)phosphit) bedeutend besser als ZnCl₂ und es wird nahezu keine Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Zn(OTf)₂ Konzentration festgestellt. Zudem unterscheiden sich die entsprechenden Reaktionszeiten in Gegenwart von Zn(OTf)₂ weniger (4 und 16 Std) als mit ZnCl₂. Dies lässt - im Unterschied zu den Verhältnissen mit ZnCl₂ - mit Spurenmenge und mit äquimolarer Menge Zn(OTf)₂ den gleichen, reaktiven Komplex erwarten. Eine mögliche Rationalisierung führt zum

passt.

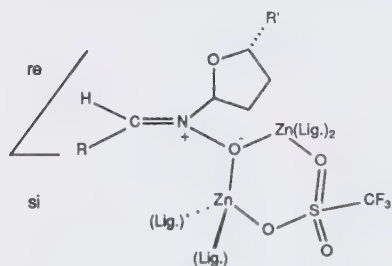
39) Ich danke Herrn PD Dr. E. Dubler vom Anorganisch-Chemischen Institut für seine hilfreichen Hinweise zum Koordinationsverhalten von Zn(II)-Atomen in Lösung.

Strukturvorschlag **E**, bei dem (mindestens) zwei Zn(II)-Atome durch ein Triflatanion überbrückt sind. Die grosse Reaktivität eines Zinktriflatkomplexes kann, wie schon für den Komplex **D** (Abb. 20) postuliert wurde, auf zwei an ein Nitronsauerstoffatom koordinierende Zn-Atome zurückgeführt werden.

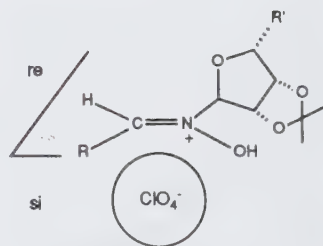
HClO₄-N-Glycosylnitron-Komplexe: Die Addition von HClO₄ (1 Äquiv.) zu einer Lösung von **104** bei -50° erhöhte nur die chemische Verschiebung von H-C(1) um 0.63 ppm und von H-C(1') um 0.28 ppm. Chelatisierungseffekte zwischen dem Nitronsauerstoff und O-C(2) oder O-C(4) in Gegenwart von HClO₄, und eine daraus resultierende Beeinflussung des Konformerengleichgewichtes, erscheinen somit unwahrscheinlich.

In Gegenwart von HClO₄ (pKs = -10) liegt die Nitronsäure (pKs >> -10)⁴⁰⁾ vor. Das Gegenion (ClO₄⁻) könnte sich an die sterisch weniger gehinderte si-Seite der Nitronfunktion anlagern⁴¹⁾ (Komplex **E**, Abb.20) .

Abbildung 20: Komplexe von N-Glycosylnitronen mit Zinktriflat und Perchlorsäure.



E Lig. = OTf, O-N oder P(OSiMe₃)₃



F

4.3.2 Angriffsrichtung des Nucleophils.

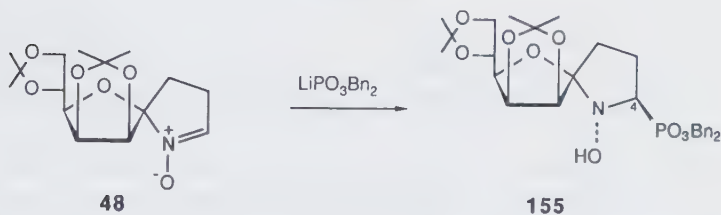
Die Angriffsrichtung des Nucleophils an ein freies, nicht komplexiertes N-Glycosylnitron ist durch die Addition von Lithium Dibenzyolphosphit an das konformationell definierte (E)-Spironitron **48** (Schema 30) bestimmt worden [85]. Das Phosphit

⁴⁰⁾ Der pK_a-Wert von protoniertem Pyridin-N-oxid beträgt 0.8 [158a].

⁴¹⁾ Bei der Röntgenstrukturanalyse von N,N-Dimethylisopropylideniumperchlorat wurde keine bevorzugte Orientierung des Perchloratanions gefunden [158b].

addierte ausschliesslich von der re-Seite der Nitronfunktion, so dass die Phosphoryl-Gruppe eine trans-Lage zu OC(4') einnimmt. Dies geht aus der (R)-Konfiguration des Phosphonsäureesters **155** zwingend hervor. Die bevorzugte Angriffsrichtung des Phosphits, die identisch ist mit der bevorzugten Angriffsrichtung von Acrylsäuremethylester und Methacrylsäuremethylester bei den 1,3-dipolaren Cycloadditionen an das Spironitron **48** [85], entspricht einem *anti*-Angriff des Nucleophils.⁴²⁾

Schema 30



Komplexierungseffekte zwischen Katalysator und Nitron können die Angriffsrichtung des Nucleophils beeinflussen, indem sie der sterisch bedingten Bevorzugung des *anti*-Angriffs an die freien Nitrone entgegenwirken. Im folgenden Abschnitt werden die Diastereoselektivitäten der Phosphitadditionen mit Hilfe dieser Annahme rationalisiert.

4.3.3 Rationalisierung der gefundenen Diastereoselektivitäten.

Der "*anti*"-Angriff von Phosphiten an das 'O-endo' Konformere von konformationell beweglichen (Z)-N-Glycosylnitronen gibt (1S)-konfigurierte α -Aminophosphonsäureester. Diese Bevorzugung wurde bei allen Additionen von Dialkylphosphit-

⁴²⁾ Die Hypothese des kinetischen anomeren Effektes sagt, wie unter 1.3.3.1 ausgeführt, eine Angriffsrichtung des Nucleophiles voraus, die zu einer koplanaren Anordnung der sich ausbildenden "freien" Elektronenpaare am Stickstoff und der C(1')-O Bindung führt. Sowohl aus dem *anti*- als auch dem *syn*-Angriff (Abb. 7, S. 24) resultiert eine koplanare Anordnung. Aus stereoelektronischen Gründen, nämlich günstigeren Wechselwirkungen der Orbitale (antiperiplanarer gegenüber synperiplanarer Anordnung), würde man den *syn*-Angriff als bevorzugt beurteilen. Offenbar sind die sterischen Wechselwirkungen des angreifenden Nucleophils mit dem Glycosylrest für die eindeutige Bevorzugung des *anti*-Angriffes (auf **48**) verantwortlich.

anionen an die C-Alkyl-N-Glycosylnitrone **102**, **101** und **16** (*Schema 21*, S. 35), sowie bei der unkatalysierten Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron **101** gefunden (*Tab. 6*, S. 72).

Die Katalyse durch Spuren Mengen $ZnCl_2$ gab in allen untersuchten Fällen ebenfalls bevorzugt die (1S)-konfigurierten Aminophosphonsäureester (*Tab. 6*). Dies lässt sich durch einen "anti"-Angriff des Phosphites an den Komplex **C** (*Abb. 19*) verstehen, bei welchem nur ein $Zn(II)$ -Atom an das Nitronsauerstoffatom koordiniert ist und die mögliche Abschirmung der si-Seite offenbar vom Glycosylrest deutlich überspielt wird.

(1R)-konfigurierte Phosphonsäureester wurden aus mit äquimolarer Menge $ZnCl_2$, mit $Zn(OTf)_2$ und mit $HClO_4$ katalysierten Tris(trimethylsilyl)phosphitadditionen erhalten (siehe *Tab. 6*).

Bei den Komplexen **D** und **E**, mit zwei an das Nitronsauerstoffatom gebundenen $Zn(II)$ -Atomen dürfte die si-Seite der Nitronfunktion stärker abgeschirmt sein als die re-Seite und deshalb bevorzugt ein "syn"-Angriff erfolgen.

Analog könnte beim Perchlorsäurekomplex **F** ein "anti"-Angriff durch das Perchlorat-anion unterdrückt werden.

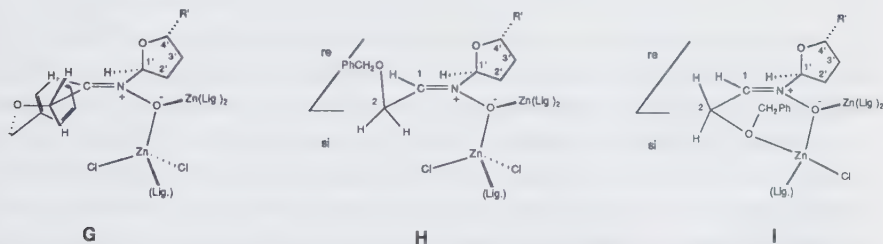
Nicht alle Diastereoselektivitäten, die bei der Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an das Nitron **101** gefunden wurden, können jedoch mit den gemachten Annahmen verstanden werden:

Eine niedrige Diastereoselektivität wurde bei der $Zn(OTf)_2$ - und der $ZnCl_2$ -katalysierten Addition gefunden (17 und 2% R); in Gegenwart von $HClO_4$ addierte das Phosphit mit niedriger und im Vergleich mit den Additionen an die Nitrone **102-105** umgekehrter Diastereoselektivität (30% S, *Tab. 6*). Da der C-Alkyl-Substituent von **101**, im Unterschied zu den Nitronen **102-105** ein Sauerstoffatom besitzt, wurden zusätzliche Komplexierungseffekte mit diesem Sauerstoffatom erwartet (4.2.4). Durch das Lösen von ca. 0.5 Äquiv. $ZnCl_2$ in einer Deuterobenzol-Lösung von **101** (*Abb. 21*) wurde diese Erwartung überprüft. Im 1H -NMR-Spektrum traten folgende Veränderungen auf:

Die chemische Verschiebung der Signale von H-C(2') und jene eines der beiden H-Atome von C(2) wird um 0.55 ppm erhöht. Für H-C(1) und das zweite H-C(2) wurden die Signale um +0.43 und +0.36 ppm verschoben. Die Signale von H-C(3'), H-C(4') und die beiden benzyllischen H-Atome verschieben sich nur wenig (+0.08 bis +0.15 ppm); die Signale der beiden H-Atome von C(6') bleiben nahezu unverändert (0.01-0.05 ppm). Überraschend klein ist die Verschiebungsdifferenz von +0.08 ppm, die für

H-C(1') gefunden wurde. (Beim Benzylidennitron **104** beträgt die analoge Verschiebungsdifferenz 0.28 ppm).

Abbildung 21



Lig. = Cl-Zn, O-N, C-O-C oder P(OSiMe₃)₃

Wie schon beim C-Phenyl-substituierten Nitron **104** wird in Gegenwart von ZnCl₂ eine starke Verschiebung der Signale von H-C(1) und H-C(2') beobachtet. Im Unterschied zu **104** bleibt jedoch bei **101** die Verschiebung von H-C(1') nahezu unverändert. Die erwartete Abschirmung durch das Zn(II)-Atom könnte durch eine Abschirmung durch die Phenylgruppe kompensiert werden. Die zusätzliche Berücksichtigung der kleinen Kopplungskonstanten $J_{\text{H-C}(2)/\text{H-C}(1)}$ und $J_{\text{H-C}(2)/\text{H-C}(1')}$ von ~3.2 und ~3.5 Hz⁴³⁾ führt zum Strukturvorschlag **G**. Die postulierte, sterisch nicht gehinderte Lage der Phenylgruppe wird aufgrund eines Gauche-Effekts (s. [54], p. 75ff.), nämlich einer Donor-Akzeptor Wechselwirkung zwischen einem freien Elektronenpaar des Äthersauerstoffatoms und dem σ^* -Orbital der antiperiplanaren C-C(Phenyl) Bindung, erwartet. (Die andere, mögliche synclinale Konformation wird durch eine destabilisierende Wechselwirkung zwischen Phenylgruppe und komplexiertem ZnCl₂, bzw. Zn(OTf)₂ unterdrückt).

43) Karabatsos [158c-e] et al. haben für Oxime und O-Methyloxime entsprechende Kopplungskonstanten von 13, resp. 11,3 Hz bei einer trans Lage der miteinander koppelnden Protonen gefunden; bei einer synclinale Lage der Protonen betragen die J-Werte 2.4, resp. 3.2 Hz. Nach Tronchet et al [90b] gelten diese Werte auch für Nitrone. Mit der Garbisch-Gleichung für die Berechnung der Kopplungskonstanten von vinyllischen Protonen [158f] ermittelt man im Komplex **G** entsprechende Kopplungskonstanten von 4.85 Hz. Für den Komplex **H** werden Kopplungskonstanten von 5.6 und 9.35 Hz erwartet, für den Komplex **I** solche von 3.6 Hz. Die gefundenen J-Werte von ~3.2 und ~3.5 Hz (durch long-range Kopplungen werden die Signale verbreitert) sprechen für das Vorliegen des Komplexes **I**; dagegen sprechen die grosse Entschirmung der beiden H-C(2) und die geringe Entschirmung der benzyllischen H-Atome; auch kann im Komplex **I** die Phenylgruppe das H-C(1) nicht abschirmen.

Beim Komplex **G** ist die si-Seite der Nitronfunktion sowohl durch die Benzylgruppe als auch durch eines der beiden komplexierenden ZnCl_2 abgeschirmt. Dies lässt eine hohe (R)-Selektivität bei der Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit erwarten, was jedoch nicht gefunden wird (2% (S), Tab. 6).

Von *Felkin* et al. [35] wurde als reaktive Konformation bei der Addition von Nucleophilen an α -Alkoxy-carbonylverbindungen eine Konformation vorgeschlagen, bei der die Alkoxygruppe senkrecht zur Ebene der Carbonylgruppe (C-CO-) steht; *Anh* und *Eisenstein* [38] haben diese Annahme durch Rechnungen gestützt. In der Struktur **H** wird eine analoge Lage der Benzyloxygruppe postuliert; die Benzylgruppe befindet sich auf der sterisch weniger gehinderten re-Seite der Nitronfunktion. Der Verlust der Diastereoselektivität in Gegenwart von äquimolarer Menge ZnCl_2 lässt sich mit dem Komplex **H** als reaktivem Komplex verstehen, da nun re- und si-Seite gleichermassen abgeschirmt sind. Zwischen **G** und **H** muss ein der Reaktion vorgelagertes Gleichgewicht bestehen (*Curtin-Hammett-Prinzip*).

Auf analoge Weise kann der Verlust der Diastereoselektivität in Gegenwart von $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ rationalisiert werden.

Tabelle 6: Beziehung zwischen der absoluten Konfiguration des bevorzugt gebildeten Aminophosphonsäureesters und dem Katalysator, der bei der Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ eingesetzt wurde.^{a)}

Katalysator	Nitron				
	R =	104 Ph	105 4-t-Bu-Ph	102 CHMe ₂	101 CH ₂ OBn
HClO ₄ (0.03 - 1 Äquiv)	R	R	R	S ^{d)}	R
Zn(TfO) ₂ (0.08 - 1 Äquiv)	R	--	--	R ^{e)}	R
ZnCl ₂ (1 Äquiv.)	R	--	--	S ^{f)}	--
ZnCl ₂ (ca. 0.01 Äquiv)	S	S	S	S	S
---	-- ^{b)}	-- ^{b)}	-- ^{c)}	S	--

a) Bei den reaktiven Komplexen **C** - **F** (siehe Abb. 17, 19, 20) wurde für alle N-Glycosylnitrone eine O-endo Konformation postuliert. Deshalb resultiert in allen Fällen eine (R)-Konfiguration aus einem "syn"-Angriff von der re-Seite (siehe Abb. 15) und umgekehrt eine (S)-Konfiguration aus einem "anti"-Angriff von der si-Seite.

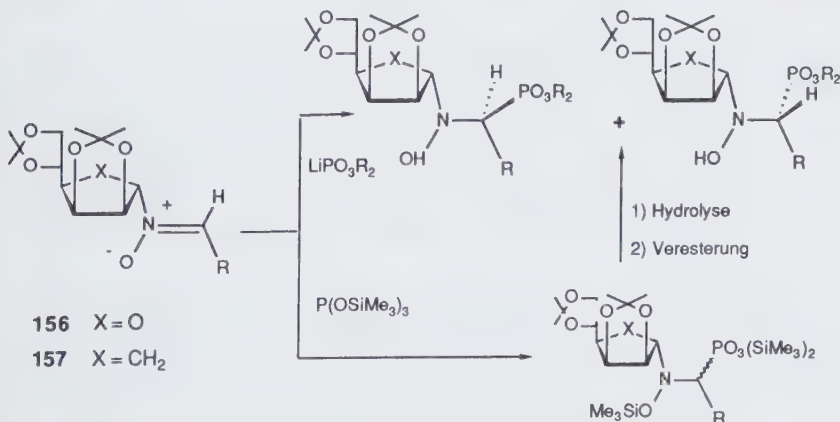
b) Keine Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ wurde in kochendem Benzol beobachtet. c) Das Nitron zersetzte sich. d) Niedrige Diastereoselektivität (30%). e) Sehr niedrige Diastereoselektivität (17%). f) Sehr niedrige Diastereoselektivität (2%).

4.4 Voruntersuchungen zur Bedeutung des kinetischen anomeren Effekts bei der nucleophilen Addition von Phosphiten an N-Glycosylnitrone.

4.4.1 Problemstellung.

Der Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeit und der Diastereoselektivität bei einer asymmetrischen Reaktion mit verschiedenen Edukten ist dann sinnvoll, wenn sich die Edukte, abgesehen vom zu untersuchenden Parameter, nur wenig voneinander unterscheiden. Eine Falsifizierungsmöglichkeit der Hypothese des kinetischen anomeren Effekts ist aus diesem Grunde die Addition von Phosphiten an strukturell ähnliche Nitrone, wie es N-Glycosylnitrone (**156**) und analoge Pseudozuckernitrone (**157**) darstellen (Schema 31). Der Vergleich der erhaltenen Diastereoselektivitäten und der Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Addition von Phosphiten an diese Nitrone sollte eine Aussage über die Bedeutung des Ringsauerstoffes in N-Glycosylnitrone erlauben.

Schema 31



Bei der Addition von Dialkylphosphiten an die Nitrone vom Typ **156** und **157** sind stabile N-Hydroxyphosphonsäureester zu erwarten. Da der Abbau zu den entsprechenden α -Aminophosphonsäuren bei den N-cyclopentylsubstituierten N-Hydroxyphosphonsäureestern nicht mehr ohne weiteres möglich ist - die C(1')-N-Bindung lässt sich nicht mehr auf einfache Weise spalten (hydrolysieren), im Unterschied zu den Verhältnissen bei einem N-Glycosylrest -, muss die Diastereoselek-

tivität auf der Stufe der primären Additionsprodukte bestimmt werden (NMR spektroskopisch und/oder chromatographisch).

Bei der Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an **156** und **157** sind als primäre Additionsprodukte die instabilen Phosphonsäuresilylester zu erwarten. Diese sollten durch Hydrolyse und nachfolgender Veresterung in die stabilen Phosphonsäurealkylester übergeführt werden können.

Da die Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das C-Phenylsubstituierte N-Glycosylnitron **104** bereits unter verschiedenen katalytischen Bedingungen untersucht worden ist, fasste man die Synthese eines C-phenylsubstituierten Pseudozuckernitrons (als erstes) ins Auge. Der in *Schema 32* und *34* angegebene Syntheseweg folgt bis zu den ungesättigten Ketonen **162** und **163** den Vorschriften von *Lim* und *Marquez* [159] und von *Altenbach* et al. [160]. Beide Arbeitsgruppen haben ausgehend von (-)-5-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-D-ribonolacton analoge Umsetzungen beschrieben.

4.4.2 Synthese von Pseudozuckernitronen.

Die Addition von 1.5 Äquiv. $LiCH_2PO_3Et_2$ [161,162] an das Di-O-Isopropylidenlacton **158** bei -70° gab den NMR-spektroskopisch einheitlichen Phosphonsäureester **159** in 74% Ausbeute nach Filtration durch Kieselgel (*Schema 32*). Die Halbacetalform von **159** wird im IR-Spektrum durch ein OH-Bande bei 3370 cm^{-1} und dem Fehlen einer Carbonylschwingung oberhalb 1700 cm^{-1} belegt. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist ein Dublett bei 103.6 ppm mit einer $J_{C,P}$ -Kopplung von 7.6 Hz charakteristisch für C(2).

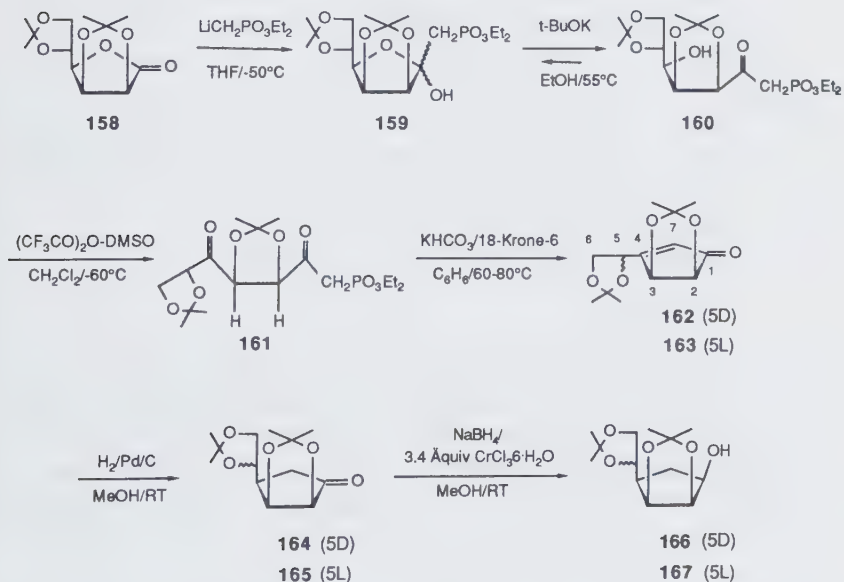
Die absolute Konfiguration am anomeren Zentrum wurde nicht bestimmt. Bei einer kinetisch kontrollierten Addition des Nucleophiles an **158** wird eine β -ständige Hydroxylgruppe in **159** erwartet, da der *exo* Angriff eines Nucleophiles an bicyclische Systeme wie **158** bevorzugt sein dürfte; analoge Beispiele sind bekannt [159,160]. Es bleibt jedoch fraglich, ob der Addition unter den basischen Bedingungen nicht rasch eine Epimersierung des β -Anomeren zum thermodynamisch stabileren α -Anomeren folgt, das durch einen anomeren Effekt stabilisiert ist. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung bestärkt, dass bei der nachfolgenden, basischen Öffnung von **159** neben dem gewünschten Hydroxyketon **160** (67%) auch von **159** (30%) zurückgewonnen wurde, das sich chromatographisch nicht vom eingesetzten Edukt unterschied. Aufgrund der vergleichbaren pK_s -Werte der Hydroxylgruppe in **159** und **160** (ca. 16-18) darf unter basischen Bedingungen ein

Gleichgewicht zwischen **159** und **160** erwartet werden, aus dem **159** bevorzugt das α -Anomere hervorgehen muss.

Die Strukturvorschlag für **160** stützt sich hauptsächlich auf eine starke Bande bei 1717 cm^{-1} im IR-Spektrum und ein Dublett bei 202.1 ppm ($J_{C,P} = 6.9\text{ Hz}$) im ^{13}C -NMR Spektrum, beides charakteristisch für eine Carbonylgruppe.

Die Oxidation des Hydroxyketons **160** zum zersetzlichen Diketon **161** wurde mit DMSO und Trifluoressigsäureanhydrid bei -60° durchgeführt (80-90%)[163]. Im IR-Spektrum von **161** wird für beide Carbonylgruppen nur eine starke Bande bei 1734 cm^{-1} gefunden. Im ^{13}C -NMR Spektrum erscheinen die Signale der Carbonylgruppen als zwei Singlette bei 204.4 und 200.0 ppm .

Schema 32



Die Cyclisierung des Diketons **161** in verdünnter, benzolischer Lösung mit KHCO_3 und 18-Krone-6 [164] gab in 33% Ausbeute (bezogen auf **160**) die an C(5) epimeren Cyclopentenone **162** und **163** im Verhältnis 1:2. Dieses Epimeren-Verhältnis wurde im ^1H -NMR-Spektrum durch Integration der Signale von H-C(2) bestimmt. Die Cyclopentenone **162** und **163** liessen sich weder durch Chromatographie, noch durch Kristallisation voneinander trennen.

Die α,β -ungesättigte Carbonylgruppe von **162** und **163** wird im IR-Spektrum durch eine Bande bei 1727 cm^{-1} belegt, die C-C Doppelbindung durch eine Bande bei 1626 cm^{-1} (C=C) [165]. Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Epimerengemisches zeigen die Signale von C(1), C(4) und C(7) charakteristische chemische Verschiebungen, nämlich 201.4 ppm (fällt für beide Epimeren zusammen), 173.7 bzw. 173.4 ppm, und 115.6 bzw. 115.5 ppm.

Die (L)-Konfiguration am Zentrum C(5) von **163** wurde auf einer späteren Synthesestufe durch eine Röntgenstrukturanalyse des Phosphonsäureesters **180** eindeutig bestimmt.

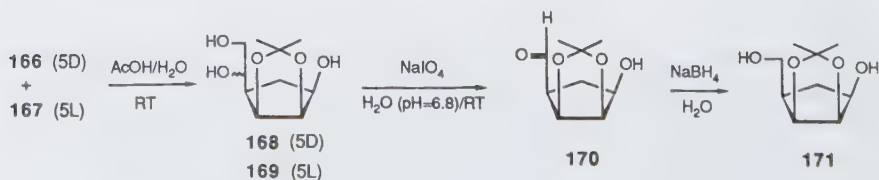
Die katalytische Hydrierung des Gemisches von **162** und **163** mit H_2 in Gegenwart von Pd in MeOH [165] und anschliessende Reduktion des erhaltenen Rohgemisches von **164** und **165** mit NaBH_4 bei 0° in einer methanolischen CeCl_3 -Lösung [166] gab ein Gemisch der Di-O-Isopropyliden- β -D-pseudomannose **166** und der Di-O-Isopropyliden- α -L-pseudogulose **167** (82% bezogen auf **162** und **163**).

Das (5L)-konfigurierte **167** konnte durch Kristallisation (Hexan) aus dem chemisch reinen Diastereomerengemisch in ca. 30% Ausbeute diastereomerenrein erhalten werden.

Die α -L-Konfiguration von **167**, die aus dem sterisch begünstigten exo-Angriff des Borhydrides hervorgeht [159-161], ist in Übereinstimmung mit einer Kopplung $J_{\text{H-C}(1)/\text{H-C}(2)}$ von 5.4 Hz im ^1H -NMR-Spektrum (in Analogie zur Mannose wäre bei einer β -L-Konfiguration ein Kopplung $J_{\text{H-C}(1)/\text{H-C}(2)}$ von 0-1 Hz zu erwarten).

Dass **166** und **167** am Zentrum C(5) epimer sind, wurde durch einen chemischen Abbau bewiesen (Schema 33): Ein 2:1 Gemisch von **166** und **167** liess sich durch selektive Abspaltung der Isopropylidengruppe an O-C(5) und O-C(6) in AcOH und H_2O , Perjodatspaltung der Diolgruppe und nachfolgender Reduktion [167] des entstandenen Aldehyds **170** mit 85% Ausbeute in ein chromatographisch und spektroskopisch einheitliches Produkt überführen, nämlich die O-Isopropyliden-pseudo-D-lyxose **171**.

Schema 33

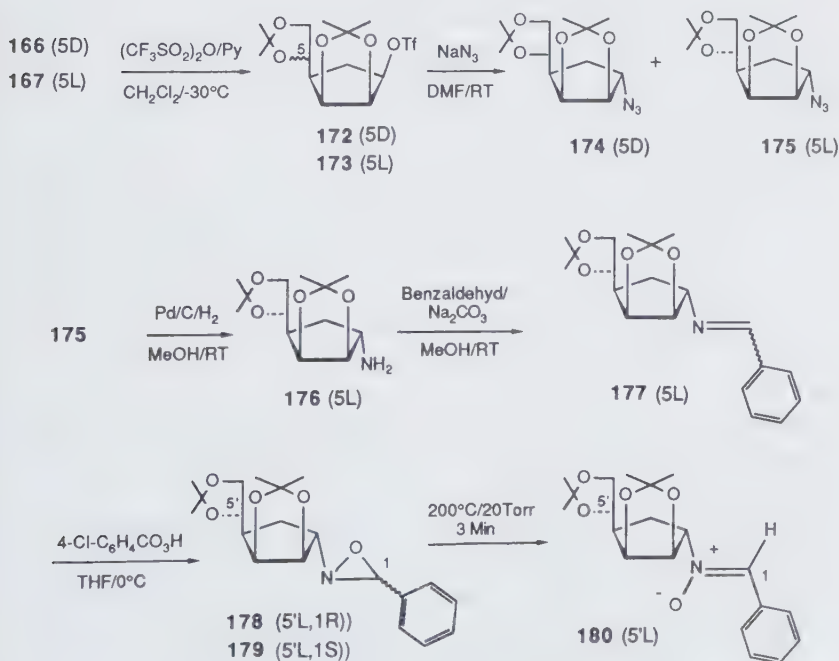


Aus dem kristallisierten, diastereomerenreinen, β -L-konfiguriertem Pseudozucker **167** wurde mit Trifluorsulfonsäureanhydrid bei -20° das für Stunden bei RT stabile Triflat **173** erhalten (*Schema 34*). Dieses wurde mit NaN_3 in DMF bei RT innerhalb von Minuten unter vollständiger Inversion der Konfiguration an C(1) in das β -L-Pseudogulofuranosylazid **175** übergeführt (93%, [168]).

Im IR-Spektrum charakterisiert eine scharfe, starke Bande bei 2100 cm^{-1} die Azidfunktion von **175**. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint H-C(1) als ein breites Dublett mit einer Kopplung $J_{\text{H-C}(1)/\text{H-C}(7)}$ von 4.5 Hz, die vom H-C(7) mit einer cis-Lage zu H-C(1) herrührt. Die kleine Kopplung $J_{\text{H-C}(1)/\text{H-C}(2)}$ von 1.4 Hz belegt die erwartete β -L-Konfiguration. Die Zuordnung der Signale stützt sich, neben den Kopplungskonstanten, auf Einstrahlungsexperimente.

Ausgehend von einem Gemisch der diastereomeren Alkohole **166** und **167** wurde ein Gemisch der Azide **174** und **175** erhalten, welches durch MPLC aufgetrennt wurde.

Schema 34



Das (5L)-konfigurierte Azid **175** wurde in MeOH in Gegenwart von 10% Pd/C mit H_2 quantitativ zum Amin **176** hydriert. Der spezifische Drehwert von **176** betrug $+50^\circ$ (c

= 1.3, CHCl_3), wenn von kristallisierter Di-O-Isopropyliden- α -L-pseudogulose **167** ausgegangen wurde; ausgehend von einem Gemisch der Alkohole **166** und **167**, gefolgt von einer chromatographischen Trennung der daraus erhaltenen Azide **174** und **175**, betrug der spezifische Drehwert des (5L)-konfigurierten Amin **176** nur $+36^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

Die verschieden stark drehenden Proben von **176** waren NMR-spektroskopisch identisch. Unter der begründeten Annahme, dass es sich bei den verschieden stark drehenden Proben von **176** um die gleiche, diastereomerenreine Verbindung handelt, muss die Enantiomerenreinheit verschieden sein. Über den Grad der Enantiomerenreinheit der stärker drehenden Probe, die auf einer Zwischenstufe (= Alkohol **167**) kristallisiert wurde, lässt sich nichts sagen.

Die zur teilweisen Racemisierung notwendige Epimerisierung der Zentren C(2) und C(3) (in **162-176**) muss der Cyclisierung des Diketons **161** vorausgehen, da ein cis verknüpftes [3,3,0]-Bicyclosystem (wie es den Cyclopentanen **162** oder **163** zugrunde liegt) wegen einer zu grossen Ringspannung nicht über ein trans-verknüpftes Zwischenprodukt racemisieren kann. Die Epimerisierung des Zentrums C(5) könnte auch nach dem Ringschluss erfolgen, da H-C(5) der α,β -ungesättigten Ketone **162** und **163** unter den basischen Bedingungen der Cyclisierung deprotoniert werden kann.

Das (5L)-konfigurierte Amin **176** wurde in MeOH in Gegenwart von Na_2CO_3 mit einem geringen Überschuss an Benzaldehyd in das Imin **177** übergeführt, das nur als Rohprodukt isoliert wurde. Mit Metachlorperbenzoesäure in THF konnte **177** bei 0°C zu einem Diastereomerengemisch der Oxaziridine **178** und **179** oxidiert werden [169,170]. Das Verhältnis der beiden Diastereomeren liess sich durch Integration des jeweiligen Singletts von H-C(1) bei 4.65 und 4.56 ppm bestimmen und betrug ca. 3:1.

Es war nicht nötig, die diastereomeren Oxaziridine **178** und **179** zu trennen, da durch thermische Isomerisierung (200°C , 3 Min) auch ausgehend von einem Gemisch von **178** und **179** ausschliesslich das Nitron **180** gebildet wurde (55%, neben 23% der Edukte **177** und **178**).

Im ^1H -NMR-Spektrum von **180** erscheint H-C(1) als Singlett bei 7.48 ppm. Das Dublett für H-C(1') bei 4.44 ppm mit einem $J_{\text{H-C}(1')/\text{H-C}(7')}$ von 7.0 Hz beweist die erwartete β -L Konfiguration von C(1'): Bei einer α -L Konfiguration würde H-C(1') mit dem cis-ständigen H-C(2') und dem cis-ständigen H-C(7') koppeln.

Die (Z)-Konfiguration von **180** wurde, in Analogie zum Mannofuranosylnitron **104** (Schema 21, S. 35ff), aus einem n.O.e.-Wert von 10% zwischen H-C(1) und H-C(1') abgeleitet.

Die Diastereomerenreinheit von **180** wurde wegen seiner spektroskopischen Reinheit (^1H - und ^{13}C -NMR) angenommen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint das Signal von C(1) bei 133.7 ppm, vergleichbar mit der chemischen Verschiebung, die für die entsprechenden Signale der C-Aryl-N-glycosylnitron **104** und **105** gefunden wird (Tab. 1, S. 36).

Im UV-Spektrum von **180** sind λ_{max} (= 294nm) und ϵ (= 20941) nur wenig verschieden von den Werten für das N-Glycosylbenzylidennitron **104** (λ_{max} = 293 nm, ϵ = 19500). Der Einfluss des zusätzlichen Alkoxy substituenten in **104** auf das HOMO/LUMO-System der Nitronfunktion ist im Grundzustand also gering.

4.4.3 Vergleich der Reaktivität des N-Glycosylnitrons **104** und des Pseudozuckernitrons **180** gegenüber $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$.

$\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ wurde in Gegenwart von HClO_4 oder ZnCl_2 an das N-Glycosylnitron **104** und an das Pseudozuckernitron **180** addiert. Als Kontrollexperiment wurde $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ unter gleichen Reaktionsbedingungen auch an ein Gemisch von **104** und **180** addiert, was in allen Fällen zu den gleichen Ergebnissen führte (siehe exp. Teil, Tab. 10). Die Reaktionszeiten für eine vollständige Umsetzung des Eduktes wurden dünnschichtchromatographisch bestimmt.

4.4.3.1 Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an das N-Glycosylnitron **104**.

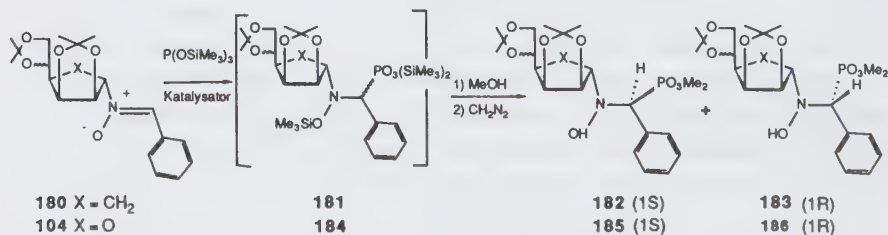
Die Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an das N-Glycosyl-benzylidennitron **104** (Abb. 22) wurde unter Standardbedingungen in Gegenwart von ZnCl_2 und HClO_4 ausgeführt (siehe 4.2.3.1). Das *bona fide* Additionsprodukt **184** wurde durch Hydrolyse in MeOH bei 0°C zur freien Phosphonsäure (pH der Reaktionslösung ~1) und durch nachfolgende Veresterung mit Diazomethan in das Gemisch der diastereoisomeren N-Glycosylphosphonsäuredimethylester **185** und **186** übergeführt (88% bezogen auf **104**). Die Phosphonsäureester **185** und **186** liessen sich auf Kieselgel trennen. In den ^{31}P -NMR Spektren von **185** und **186** unterscheiden sich die Signale der diastereomeren P-Atome deutlich in der chemischen Verschiebung (23.8 und 25.8 ppm). Die Diastereoselektivität der Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an das Benzyliden-

nitron **104** konnte deshalb aus den ^{31}P -Spektren der Rohgemisches von **185** und **186** ermittelt werden. HPLC (Zorbax-Sil und Zorbax-ODS) versagte, da sich **185/186** auf der analytischen Säule zersetzen.

4.4.3.2 Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an das Pseudozuckernitron **180**.

Die Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an das "gulo"-konfigurierte Pseudozuckernitron **180** (Abb. 22) in Gegenwart von Spuren Mengen HClO_4 unter Standardbedingungen führte innerhalb von 5-10 Min zu einem vollständigen Umsatz des Eduktes. Das *bona fide* Additionsprodukt **181** wurde durch Methanolyse und Veresterung (siehe oben) in die diastereomeren Phosphonsäuredimethylester **182** und **183** übergeführt (77%).

Abbildung 22: Vergleich der Reaktivität des Pseudozuckernitrons **180** und des N-Glycosylnitrons **104** gegenüber Tris(trimethylsilylphosphit).



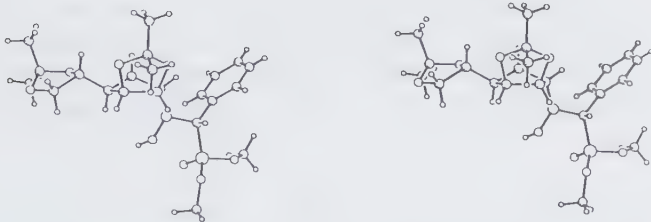
Katalysator	0.04 Äquiv. HClO_4	0.01 Äquiv. ZnCl_2	1.0 Äquiv. ZnCl_2
Lösungsmittel	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_6$	C_6H_6	C_6H_6
Temperatur	-45°C	Rückfluss	RT
Verhältnis 182:183 (X = CH ₂)	1 : 1	4 : 1	1 : 1
Reaktionszeit	5 - 10 Min.	>> 48 Std	24 Std
Verhältnis 185:186 (X = O)	1 : 17	11 : 1	1 : 15
Reaktionszeit	in Sek.	< 18 Std	< 30 Min

Die spektroskopischen Daten von **182** und **183** sind einander sehr ähnlich. Im ^1H -NMR-Spektrum von **182** und **183** ist für H-C(1) ein Dublett bei 4.50 und 4.43 ppm mit Kopplungen $J_{\text{C,P}}$ von 17.6 und 20.0 Hz charakteristisch. Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint C(1) von **182** bei 68.9 ppm (dd, $J_{\text{C,P}} = 163.8$ Hz) und C(1) von **183** bei 67.3 ppm (dd, $J_{\text{C,P}} = 168.1$ Hz), mit den für N-Glycosylphosphonsäureestern typischen $J_{\text{C,P}}$ -Kopplungen (vgl. Tab. 2, S. 41). Im ^{31}P -NMR-Spektrum wird für **182** ein Signal bei 25.0 ppm gefunden, für **183** bei 25.6 ppm

Die absolute Konfiguration vom (1S,5'L)-konfigurierten Phosphonsäureester **182** wurde mit einer Röntgenstrukturanalyse eines Racemates von **182** bestimmt (Abb. 23). Das Racemat kristallisierte aus einer optisch aktiven Lösung von **182**.

Bei der Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an **180** in Gegenwart von ZnCl_2 konnte nur mit 1 Äquiv. Katalysator ein vollständiger Umsatz des Eduktes erreicht werden. Mit Spuren Mengen ZnCl_2 wurde innerhalb 48 Std nur ca. 10-15% des Nitrons **180** umgesetzt.

Abbildung 23: ORTEP Darstellung des N-Hydroxyaminophosphonsäureesters **180**.



Die Verbindung kristallisierte aus EtO_2 /Hexan in farblosen Kristallen der Raumgruppe P1 mit einem Molekül in der asymmetrischen Einheit: $a = 6.716(1)$, $b = 13.200(3)$, $c = 14.252(3)$ Å, $\alpha = 76.17(2)$, $\beta = 83.46(2)$, $\gamma = 78.28(2)^\circ$ bei ca. -140°C .

Die Röntgenstrukturanalyse, bei der Intensitäten bis $(\sin\Theta)/\lambda = 0.70 \text{ Å}^{-1}$ bei ca. -140°C gemessen wurden, bestätigte die vorgeschlagene Konstitution und ergab die in der Figur gezeigte Konfiguration. Wie aus der Raumgruppe hervorgeht, liegt die Verbindung als Racemat vor. Die Standardabweichungen der Bindungslängen zwischen Nichtwasserstoffatomen liegen zwischen 0.002 und 0.005 Å.

4.4.3.3 Interpretation der Ergebnisse.

Beim vorliegenden Vergleich der Reaktivität des N-Glycosylnitrons **104** und des Pseudozuckernitrons **180** gegenüber $P(OSiMe_3)_3$ müssen zwei Vorbehalte gemacht werden:

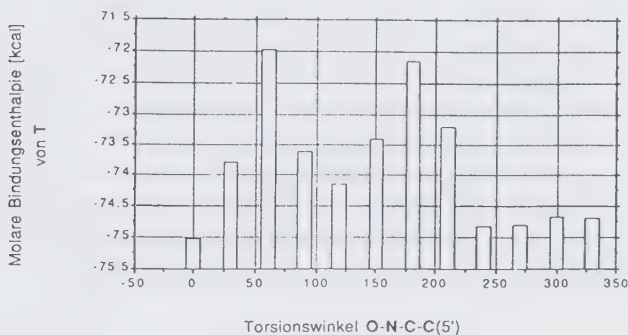
- 1) Die Nitrone **104** und **180** sind an den Zentren C(5') epimer, nämlich D und L konfiguriert. Der Abstand von C(5') zum reaktiven Zentrum C(1) beträgt ca. 5.6 Å, was einen geringen Einfluss dieser Zentren erwarten lässt. Diese Annahme wird gestützt durch die Diastereoselektivitäten, die bei den 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Mannofuranosyl- und Ribofuranosylnitronen gefunden wurden (*Schema 5*, S. 9). Diese Nitrone weisen an den Zentren C(4') verschiedene relative Konfigurationen auf und sind zusätzlich noch verschieden substituiert. Trotzdem zeigen sie vergleichbare Diastereoselektivitäten.
- 2) Das Nitron **180** liegt nicht enantiomerenrein vor. Durch die Bildung von Assoziaten der Enantiomeren kann die Diastereoselektivität der Phosphitaddition beeinflusst werden. Der Effekt dürfte in Lösung gering sein.

Das N-Glycosylnitron **104** reagiert sowohl in Gegenwart von $HClO_4$ als auch von $ZnCl_2$ deutlich rascher mit Tris(trimethylsilyl)phosphit), als das N-Alkyl-Nitron **180**. Die grosse Bedeutung des Ringsauerstoffes geht aus diesen Befunden zweifelsfrei hervor. Die Frage, in welchem Ausmass der kinetische anomere Effekt für die grössere Reaktivität von N-Glycosylnitronen verantwortlich ist, bleibt so lange offen, bis der Einfluss anderer Effekte abgeklärt ist, die auf den strukturellen Unterschied von **104** und **180** zurückgehen. Als solche "Nebeneffekte" sind hauptsächlich konformationelle Unterschiede der Nitrone **104** und **180**, sowie induktive Effekte zu berücksichtigen.

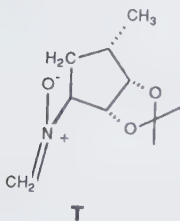
Konformationelle Unterschiede. Die rechnerische Konformationsanalyse des Pseudozuckernitrons **T** zeigt (*Abb. 24*), dass dieses (zumindest im Grundzustand) eine grosse rotatorische Freiheit besitzt: Die Konformeren mit einem Torsionswinkel O-N-C(1)-C(5') von ca. 230-360° (= 0°) unterscheiden sich nur wenig in ihren molaren Bildungsenthalpien (max. 0.6 kcal, *Abb. 24*). Dieses breite konformationelle Minimum beinhaltet auch die zur O-endo Konformation (von N-Glycosylnitronen) analoge Konformation, die einen Torsionswinkel von 270° aufweist. Aus diesem Grunde ist es unwahrscheinlich, dass die Reaktivitätsunterschiede der Nitrone **104** und **180** auf Konformationsunterschiede zurückgehen. (Eine weiterführende Diskussion, welche die gefundenen Diastereoselektivitäten rationalisieren will, muss

allerdings der Einfluss der Katalysatoren berücksichtigen).

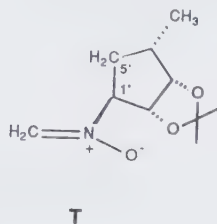
Abbildung 24: Molare Bindungsenthalpie der Modellverbindung **T** in Abhängigkeit vom Torsionswinkel O-N-C(1')-C(5').



O-N-C(1)-C(5): 0°



O-N-C(1)-C(5): 270° (= O-endo)



Induktive Effekte. Die Frage, ob die Natur des kinetischen anomeren Effekts die Wechselwirkung von Grenzorbitalen sei, wie in dieser Arbeit postuliert wird, oder ob er hauptsächlich auf induktive Effekte⁴⁴⁾ zurückgeht, erinnert an die Diskussion um den Ursprung des anomeren Effekts (siehe 1.3.1). Dort stehen sich auch zwei ver-

⁴⁴⁾ Ingold [171] unterteilt die Wirkung, die von polaren Substituenten ausgeht ("polar effect") in einen induktiven Effekt ("inductive effect") und einen Feld-Effekt ("field-effect"). Ursprünglich sollte mit dieser Einteilung die zwei grundsätzlichen Übertragungsweisen ausgedrückt werden, nämlich eine Übertragung durch die Bindung beim induktiven Effekt und und durch den Raum beim Feld-Effekt. Es hat sich jedoch in der Folge gezeigt, dass die beiden Wirkungsweisen oft nicht unterschieden werden können [172]. Sowohl der induktive Effekt als auch der Feld-Effekt ist elektrostatischer Natur.

schiedene Anschauungsweisen gegenüber. Die Rationalisierung mit Hilfe von Grenzorbitalwechselwirkungen erklärt jedoch die meisten experimentellen Befunde besser und vollständiger als die elektrostatische Dipol-Dipol-Theorie. Eine diesbezügliche Analogie zwischen dem klassischen anomeren Effekt und dem kinetischen anomeren Effekt ist nicht von der Hand zu weisen.

Klopman und Salem haben von der Störungstheorie ausgehend eine Gleichung zur Abschätzung der chemischen Reaktivität vorgeschlagen (siehe I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, p. 23-32 [173]). Diese Gleichung beschreibt neben Grenzorbitalwechselwirkungen auch andere Wechselwirkungen, beispielsweise elektrostatische. Diese anderen, zusätzlichen Wechselwirkungen können unter gewissen Voraussetzungen vernachlässigt werden. In dieser Arbeit wird dies getan, weil bei der Bildung von kovalenten Bindungen die Grenzorbitalwechselwirkungen entscheidend sind und weil eine Fülle von verwandten Beispielen (1.3.2) einen Analogieschluss nahelegen.

EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeines.

Abkürzungen:

AcOEt	Essigsäureäthylester	abs.	absolut
BuOH	Butanol	conc.	konzentriert
DMAP	Dimethylaminopyridin	ges.	gesättigt
Et ₂ O	Diäthyläther	HV	Hochvakuum
EtOH	Äthanol	RT	Raumtemperatur
MeOH	Methanol	RV	Rotationsverdampfer
MPTA	3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-phenylpropionsäure		
Py	Pyridin	WV	Wasserstrahlvakuum
THF	Tetrahydrofuran	Zers.	Zersetzung
TsOH	p-Toluolsulfonsäure Monohydrat		

Lösungsmittel und Reagenzien: Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch alle destilliert und wenn nötig nach üblichen Methoden getrocknet [174]. Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden von den Firmen Fluka AG, Merck AG, Aldrich Company und Sigma in der besten Qualität bezogen. *Tert*-BuOLi und *tert*-BuOK wurden frisch sublimiert. ZnCl₂ wurde im Reaktionskolben im HV langsam geschmolzen (Asbestnetz zwischen Kolben und Flamme). Zn(OTf)₂ wurde über P₂O₅ im HV getrocknet. Methanolische HCl wurde durch Verdünnen von conc. HCl mit MeOH hergestellt.

Aufarbeiten: Übliches Aufarbeiten beinhaltet Trocknen der org. Phase (MgSO₄), Einengen am Rotavap im WV unterhalb 40°C und Trocknen am HV ($\leq 10^{-2}$ Torr).

Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Fertigplatten der Fa. Merck durchgeführt (Kieselgel 60 F₂₅₄, Glasplatten). Die Platten wurden durch das Besprühen mit einer der folgenden Lösungen, oder dem Eintauchen in eine solche,

und durch anschliessendes Erhitzen auf ca. 200°C entwickelt.

i) 1:1 Gemisch einer Lösung aus 10 g J₂ und 100 g KJ in 1l Wasser und 20 proz. Schwefelsäure.

ii) 10 g Phosphormolybdänsäure (H₃[P(Mo₃O₁₄)₄]·aq) in 100 ml EtOH.

iii) Für Amine: 1.6 g Ninhydrin in 290 ml s-BuOH, 100 ml H₂O, 10 ml AcOH.

iv) Für N-Hydroxy-α-aminophosphonsäuren: Ehrlich's Reagens (No 91 in [175]) oder eine Lösung von 0.5 g KMnO₄ in 1M NaOH.

Säulenchromatographie: Flash-Chromatographie (FC) wurde nach Still et al. [144] ausgeführt (Kieselgel-Korngrösse: 40-63 µm, 230-400 mesh). Häufig verwendete Lösungsmittelgemische sind: A = CH₂Cl₂/MeOH 19:1, B = BuOH/EtOH/NH₃/H₂O 3:3:3:1, C = CH₂Cl₂/AcOEt.

Bei der Chromatographie mit Dowex 50 X 8 (200-400 mesh, H⁺-Form) wurden bis zu 200 mg α-Aminophosphonsäure auf Säulen der Grösse 10x250mm aufgetragen.

Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) wurde im analytischen Massstab (Säulengrösse 250x4.6 mm) und präparativen Massstab (Säulengrösse 250x21.6 mm) an dem Gerät DuPont 8800 durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit einem UV-Detektor bei 254 oder 290 nm. Die chirale stationäre Phase bestand aus kovalent an Kieselgel (5µ) gebundenem (R)-Dinitrobenzoylphenylglycin (DBPNG, Säulengrösse 250x4.6 mm, Fa. Baker). Die Integrale der Signale von Enantiomerenpaaren oder von Diastereomerenpaaren sind in Klammern hinter den Retentionszeiten (R_t) angegeben.

Schmelzpunkte (Smp.) wurden am Büchi-510-Apparat bestimmt und sind unkorrigiert.

Optische Drehwerte ([α]_D(25)) wurden am Perkin-Elmer-241 Polarimeter bei 25°C in einer 1dm Mikrozelle bei 365, 436, 564 und 589 nm (=D) gemessen. Die spezifischen Drehung bei 589 nm wurde mit einer Regressionskurve über alle Messwerte bestimmt.

Ultravioletspektren wurden am Perkin-Elmer-555-Spektrometer in 1cm-Küvetten mit spektroskopisch reinen Lösungsmitteln (Fluka) aufgenommen.

Infrarotspektren wurden mit dem Perkin-Elmer-298-Spektrometer aufgenommen. Die Substanzen wurden als 3-5 proz. Chloroformlösungen, oder als KBr-Presslinge vermessen. Die Lage der Banden wird in cm⁻¹ angegeben, wobei starke (s), mittel-

starke (m), schwache (w), breite (br.) und sehr breite (v.br.) Signale unterschieden werden.

Kernresonanzspektren wurden aufgenommen am Varian-XL-200 (^1H (200 MHz), ^{13}C (50MHz), ^{31}P (81MHz)) und Bruker-AM-400 (^1H (400 MHz), ^{13}C (100 MHz) ^{31}P (162 MHz)) Spektrometer. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zum internen Standard (Tetramethylsilan in CDCl_3 , CH_3CN in D_2O) oder zur externen Referenz (H_3PO_4), die Kopplungskonstanten in Hz nach 1. Ordnung angegeben. Die Signalmultiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s (Singlett), d (Doublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett) und br (breites Signal). Die ^{13}C -Spektren sind breitbandenkoppelt und die Zuordnung der Signale wurde aus den DEPT-Spektren abgeleitet.

2 Herstellung von N-Glycosylnitronen.

N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-(2-benzyloxy-ethan)imin N-Oxid (101).

Eine Lösung von **99** (251.3 mg, 1.0 mmol) in CHCl_3 wurde bei RT mit 150 μl (1.06 mmol) Benzyloxyacetaldehyd versehen. Übliches Aufarbeiten nach 15 Std und Kristallisation aus EtOAc/Hexan gab 353 mg (86.5 %) von **101**.

Smp. 137°C; R_f (EtOAc/Hexan 1:1) 0.17; UV (Cyclohexan): 243 (9400); $[\alpha]_D(20) = +31.7^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

IR (KBr): 3070m, 3020m, 2980m, 2950m, 2920m, 2895m, 2860m, 1611m, 1598w, 1489w, 1450m, 1438m, 1387s, 1364s, 1357s, 1330w, 1315m, 1289w, 1281s, 1260s, 1245s, 1205s, 1159s, 1120s, 1089s, 1072s, 1058s, 1049s, 1015m, 982m, 949w, 920m, 900m, 862s, 849s, 819m, 796m, 780w, 737s, 695s, 639w, 619w.

$^1\text{H-NMR}$: 7.3 (s br., Ph); 7.27 (t, $J=4.4$, H-C(1)); 5.27 (s, H-C(1')); 5.20 (d, $J=5.9$, H-C(2')); 4.89 (dd, $J=6.0$ und 3.7, H-C(3')); 4.58 (s, CH_2Ph); 4.5-4.3 (m, 4 H); 4.1-4.0 (m, 2 H-C(6')); 1.50 (s, CH_3); 1.45 (s, CH_3); 1.38 (s, CH_3); 1.35 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 136.7 (d); 135.8 (s); 128.0 (d); 127.8 (d); 127.5 (d); 127.4 (d); 112.6 (s); 108.3 (s); 101.3 (d); 84.8 (d); 83.8 (d); 79.6 (d); 73.3 (t); 72.7 (d); 66.0 (t); 64.9 (t); 26.4 (q); 25.6 (q); 24.8 (q); 24.1 (q).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ (407.47):

Ber. C 61.90, H 7.17, N 3.44

Gef. C 61.81, H 7.20, N 3.38.

N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-(2-methylpropan)-imin N-oxid (102).

Zu einer Lösung von **99** (13.7 g, 50 mmol) in CHCl_3 (200 ml) wurden nacheinander 2-Methylpropanal (5 ml, 55 mmol), TsOH (19 mg, 0.1 mmol) und MgSO_4 (13 g) gegeben. Die Suspension wurde für 5 Std bei RT heftig gerührt, dann neutralisiert

(2.5 g NaHCO₃), filtriert, eingeengt und am HV getrocknet (2 Std). Kristallisation aus Cyclohexan gab 13.7 g (83%) von **102**, das sich langsam zersetzte (Aufbewahren über KOH verlangsamt die Zersetzung). Zweimalige Kristallisation aus Cyclohexan gab eine analytisch reine Probe.

Smp. 155-156°C ; R_f (A) 0.38; UV (Cyclohexan): 246 (10150); [α]_D(29) = +49.3° (c=1.81, CHCl₃).

IR: 2985s, 2935m, 2875m, 1587w, 1460w, 1430w, 1382s, 1372s, 1345w, 1290w, 1160w, 1115s, 1092s, 1065s, 992w, 970w, 940w, 887w.

¹H-NMR: 6.71 (d, J=7.4, H-C(1)); 5.28 (s, H-C(1')); 5.26 (d, J=6.3, H-C(2')); 4.99 (dd, J=6.3 und 3.9, H-C(3')); 4.65 (dd, J=7.2 und 3.9, H-C(4')); 4.40 (m, H-C(5')); 4.12 (m, H-C(6')); 3.17 (m, H-C(2)); 1.51 (s, CH₃); 1.45 (s, CH₃); 1.38 (s, CH₃); 1.36 (s, CH₃); 1.13 (d, J=7.0, H-C(4)); 1.11 (d, J=6.8, H-C(3)).

¹³C-NMR: 143.6 (d); 112.8 (s); 109.0 (s); 102.1 (d); 85.4 (d); 84.2 (d); 80.1 (d); 73.0 (d); 66.3 (t); 26.6 (m); 25.8 (m); 25.3 (m); 25.1 (m); 24.3 (m); 18.9 (d); 18.5 (d).

C₁₆H₂₇NO₆ (329.40):

Ber. C 58.34, H 8.26, N 4.25

Gef. C 58.58, H 8.23, N 4.17.

N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-α-D-mannofuranosyl)-(3-methylthiopropyl)imin N-Oxid (103).

Eine Lösung von **99** (956 mg, 5 mmol) und 3-Methylthiopropional (0.6 ml, 6 mmol) in CHCl₃ (10 ml, durch saures Alox filtriert) wurde 5 Min rückflusiert. MgSO₄ (2 g) wurde zugegeben, die Suspension erneut rückflusiert (1 Min) und dann sofort auf RT gebracht. NaHCO₃ (1 g) wurde bei RT zugegeben und für 10 Min heftig gerührt. Nach Filtration und Einengen wurde zum öligen Rückstand nacheinander CH₂Cl₂ (0.2 ml), Et₂O (2 ml) und Hexan (15 ml) gegeben. Nach 18 Std im Kühlschrank resultierten 874 mg (50%) kristallines **103**.

Smp. 110-111°C (sint.); R_f (AcOEt) 0.26; [α]_D(25) = +39.8° (c = 1.0, CHCl₃); UV (Cyclohexan): 246 (9194).

IR (KBr): 3065w, 2995s, 2958m, 2940m, 2895m, 1592m, 1450m, 1425m, 1410m, 1389m, 1380s, 1370s, 1350m, 1338w, 1321w, 1305m, 1280s, 1265m, 1242s, 1210s, 1162s, 1142s, 1120s, 1095s, 1083s, 1070s, 1060s, 1050s, 1030s, 985m, 960m, 934m, 904m, 878m, 868s, 832s, 823m, 815m, 794m, 780m, 735m.

$^1\text{H-NMR}$: 7.05 (t, $J=5.5$, H-C(1)); 5.32 (s, H-C(1')); 5.25(d, $J=6.1$, H-C(2')); 4.94 (dd, $J=5.9$, 3.9, H-C(3')); 4.57 (dd, $J=7.4$, 3.9, H-C(4')); 4.38 (br. dt, $J=7.2$, 5.5, H-C(5')); 4.2-4.0 (m, 2 H-C(6')); 2.84-2.68 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 2.13 (s, SCH_3); 1.51 (s, CH_3); 1.45 (s, CH_3); 1.38 (s, CH_3); 1.36 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 136.6 (d); 113.2 (s); 109.3 (s); 102.2 (d); 85.4 (d); 84.4 (d); 80.2 (d); 73.1 (d); 66.5 (t); 29.6 (t); 26.7 (q); 26.0 (q); 25.5 (t); 25.2 (q); 24.4 (q); 15.1 (q).

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ (361.46):

Ber. C 53.17, H 7.53, N 3.88

Gef. C 53.18, H 7.45, N 3.93.

N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-phenylmethanimin N-Oxid (104).

Zu einer Lösung von **99** (8.1 g, 30 mmol) in CH_2Cl_2 (300 ml) wurde Benzaldehyd (6.3 g, 60 mmol), TsOH (20 mg) und MgSO_4 (1.0 g) gegeben. Die Suspension wurde bei RT für 26 Std heftig gerührt, neutralisiert (0.5 g NaHCO_3), filtriert und eingeeengt. Kristallisation aus AcOEt (80 ml)/Hexan (160 ml) bei 0°C gab 8.6 g (78.9%) von **104**.

Smp. 182-183°C; R_f (Hexan/AcOEt 1:1) 0.4. $[\alpha]_D(25) = +66.4^\circ$ ($c = 1.9$, CHCl_3). UV (MeOH): 293 (19511).

IR (KBr): 3085w, 3058w, 2985m, 2928m, 2885m, 1598w, 1581m, 1518w, 1489w, 1453s, 1441m, 1380s, 1370s, 1345m, 1332m, 1327m, 1318m, 1304m, 1281m, 1270m, 1260m, 1239m, 1210s, 1158s, 1148s, 1131s, 1113s, 1089s, 1074s, 1060s, 1055s, 1038m, 984 m, 948m, 928m, 907m, 878m, 862m, 849s, 833m, 821m, 795m, 759m, 740m, 692s.

$^1\text{H-NMR}$: 8.25-8.23 (m, 2 H); 7.57 (s, H-C(1)); 7.47-7.43 (m, 3 H); 5.48 (s, H-C(1')); 5.36 (d, $J=6.0$, H-C(2')); 5.01 (dd, $J=6.0$, 4.0, H-C(3')); 4.69 (dd, $J=7.2$, 3.9, H-C(4')); 4.44-4.39 (m, H-C(5')); 4.16-4.09 (m, 2 H-C(6')); 1.54 (s, CH_3); 1.47 (s, CH_3); 1.39 (s,

CH₃); 1.38 (s, CH₃).

¹³C-NMR: 133.1(d); 131.0(d); 129.5(s); 128.9(d); 128.6(d); 113.2(s); 109.3(s); 103.4(d); 85.6(d); 84.5(d); 80.3(d); 73.2(d); 66.5(t); 26.8(q); 26.0(q); 25.2(q); 24.4(q).

C₁₉H₂₅NO₆ (363.41):

Ber. C 62.80, H 6.93, N 3.85

Gef. C 63.06, H 6.73, N 4.10.

N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-(4-*tert*-butylphenyl)methanimin N-Oxid (105).

Eine Lösung von **99** (2.75 g, 10 mmol) in 4-*tert*-Butylbenzaldehyd (7 ml) wurde mit neutr. Al₂O₃ (Aktivität I, 700 mg) über Nacht bei 90°C gerührt. Filtration und Abdestillation des überschüssigen Aldehyds (10⁻⁵ Torr, 80°C) gab ein Öl, das auf Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂ zu C17:3) wurde. Zweimalige Kristallisation aus Hexan gab 2.96 g (70.6%) von **105**, das bei -20°C aufbewahrt wurde.

Smp. 92°C; R_f (Hexan/AcOEt 1:1) 0.54; [α]_D(25) = +60.9° (c =1.0, CHCl₃); UV (MeOH): 298 (24000).

¹H-NMR: 8.17 (d, J=8.6, 2 H); 7.53 (s, H-C(1)); 7.45 (d, J=8.7, 2 H); 5.46 (s, H-C(1')); 5.35 (d, J=5.9, H-C(2')); 5.02 (dd, J= 5.9, 3.9, H-C(3')); 4.69 (dd, J=7.3, 3.9, H-C(4')); 4.41 (dt, J=7.5, 5.7, H-C(5')); 4.12 (br. d, J~5.7, 2 H-C(6')); 1.53 (s, CH₃); 1.46 (s, CH₃); 1.39 (s, CH₃); 1.38 (s, CH₃); 1.33 (s, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR: 154.4 (s); 132.9 (d); 128.7 (d); 126.7 (s); 125.3 (d); 113.0 (s); 109.1 (s); 103.1 (d); 85.5 (d); 84.4 (d); 80.3 (d); 73.1 (d); 66.5 (t); 35.0 (s); 31.0 (q); 26.7 (q); 26.0 (q); 25.2 (q); 24.4 (q).

C₂₃H₃₃NO₆ (419.52):

Ber. C 65.85, H 7.93, N 3.34

Gef. C 65.69, H 7.99, N 3.16.

3 Additionen von Dialkylphosphiten an N-Glycosylnitrone.

Allgemeine Vorschrift (I) für die Synthese von N-Glycosyl-N-hydroxy- α -aminophosphonsäureester (110-114).

IA) Unter N_2 wurde das entsprechende Phosphit (1 mmol) bei RT zu einer Lösung des Nitrons (0.5 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) gegeben. Lithium*tert*-butoxid (36 mg, 0.45 mmol) oder Kalium*tert*-butoxid (52 mg, 0.45 mmol) wurde bei $-60^\circ C$ zugegeben. Man liess das Gemisch innerhalb 2 Std auf $-20^\circ C$ (2 h) erwärmen, gab bei dieser Temp. H_2O (2 ml) und CH_2Cl_2 (75 ml) zu und wusch die org. Phase mit H_2O (2x15 ml). Übliches Aufarbeiten führte zum Rohprodukt, das bei $-20^\circ C$ aufbewahrt wurde.

IB) Gleiches Vorgehen wie unter IA) beschrieben, jedoch mit THF als Lösungsmittel.

IC) Unter N_2 wurde Lithium*tert*-butoxid (36 mg, 0.45 mmol) oder Kalium*tert*-butoxid (52 mg, 0.45 mmol) bei -20° zu einer Lösung des Phosphites (1 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) gegeben. Das Gemisch wurde auf $-60^\circ C$ gekühlt, mit einer Lösung des Nitrons (200 mg, 0.5 mmol) in CH_2Cl_2 (0.4 ml) versehen. Man liess das Reaktionsgemisch innerhalb 2 Std auf $-20^\circ C$ erwärmen und arbeitete wie unter IA) beschrieben auf.

(1S)- und (1R)-N-(2,3:5,6-di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-2-benzyloxy-1-hydroxyamino-ethylphosphonsäuredimethylester ((1S)-110 und (1R)-110).

i) Mit Lithium-*tert*-butoxid und CH_2Cl_2 : Zu einer Lösung von **101** (820 mg, 2 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wurde bei $-20^\circ C$ zuerst Dimethylphosphit (0.8 ml, 8 mmol) und dann von Kalium*tert*-butoxid (58 mg, 0.5 mmol) gegeben. Nach 10 Min wurde das Reaktionsgemisch mit H_2O gewaschen. Übliches Aufarbeiten und Kristallisation des Rohproduktes aus CH_2Cl_2 /Hexan gab 600 mg (60%) von (1S)-**110** (diastereomerenrein nach ^{31}P -NMR). (1R)-**110** wurde durch HPLC (Bedingungen wie für (1S)-**110**, 14 ml/Min) der Mutterlage erhalten .

Daten von (1S)-110: Smp $133^\circ C$; R_f (A) 0.31; HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/ CH_2Cl_2 /-MeOH 80:20:1.8, 2 ml/Min): R_t = 13.25 Min; $[\alpha]_D(25) = +24.5^\circ$ (c=1.0, $CHCl_3$).

IR: 3660w, 3550w, 3300w br., 3090w, 3060w, 3030w, 2995s, 2955m, 2880w, 2850w, 2450w, 1490w, 1454m, 1382s, 1372s, 1160w, 1115s, 1065s, 1035s, 978m, 949w, 890w, 860m.

$^1\text{H-NMR}$: 7.4-7.2 (m, Ph); 6.57 (s, OH, Austausch mit D_2O); 4.98 (d, $J=6.2$, H-C(2'')); 4.93 (s, H-C(1'')); 4.80 (dd, $J=6.2$ und 3.8, H-C(3'')); 4.55 (s, CH_2Ph); 4.4-4.25 (m, H-C(5'')); 4.20 (dd, $J=7.2$ und 3.8, H-C(4'')); 4.15-3.80 (m, 2H-C(6'') und 2 H-C(2)); 3.8-3.65 (H-C(1)); 3.74 (d, $J(\text{H}, \text{P})=10.5$, POCH_3); 3.70 (d, $J(\text{H}, \text{P})=10.5$, POCH_3); 1.46 (s, CH_3); 1.38 (s, CH_3); 1.35 (s, CH_3); 1.31 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 137.7 (s); 128.2 (s); 127.5 (s); 112.2 (s); 108.9 (s); 99.1 (dd, $J(\text{C}, \text{P})=10.6$); 84.3 (d); 83.5 (d); 80.4 (d); 73.5 (d); 73.2 (t); 67.1 (dt, $J(\text{C}, \text{P})=5.7$); 66.7 (t); 60.0 (dd, $J(\text{C}, \text{P})=151.4$); 53.0 (dq, $J(\text{C}, \text{P})=6.9$); 52.8 (dq, $J(\text{C}, \text{P})=6.5$); 26.8 (q); 26.0 (q); 25.3 (q); 24.5 (q).

$^{31}\text{P-NMR}$: 26.9.

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NO}_{10}\text{P}$ (517.51):

Ber. C 53.38, H 7.01, N 2.71

Gef. C 53.41, H 7.29, N 2.67.

Daten von (1R)-110: R_f wie für (1S)-110; HPLC (Bedingungen wie für (1S)-110): $R_t = 12.5$ Min; $[\alpha]_D(25) = +14.6^\circ$ ($c=0.9$, CHCl_3).

IR: 3555w, 3480w v. br., 3090w, 3060w, 3030w, 2990m, 2938m, 2880w, 2850w, 2450w br., 1600w, 1490w, 1475w, 1451m, 1381m, 1371m, 1156m, 1145m, 1110s, 1000s, 1045s, 975m, 950m.

$^1\text{H-NMR}$: 7.35-7.25 (m, 3 Ph); 6.23 (s, OH, Austausch mit D_2O); 5.03 (d, $J=6.1$, H-C(2'')); 4.93 (s, H-C(1'')); 4.82 (dd, $J=3.7$ und 6.0, H-C(3'')); 4.54 (s, OCH_2Ph); 4.34 (m, H-C(5'')); 4.17 (dd, $J=3.6$ und 7.2, H-C(4'')); 4.1-3.8 (m, H-C(6''); H-C(2) und H-C(1)); 3.78 (d, $J(\text{H}, \text{P})=10.7$, POCH_3); 3.75 (d, $J(\text{H}, \text{P})=10.7$, POCH_3); 1.48 (s, CH_3); 1.42 (s, CH_3); 1.37 (s, CH_3); 1.34 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 137.6 (s); 128.5-127.7 (m); 112.3 (s); 109.1 (s); 97.3 (dd, $J(\text{C}, \text{P})=14.5$); 84.3 (d); 83.4 (d); 80.5 (d); 73.5 (d); 73.2 (t); 66.9 (t); 65.4 (dt, $J(\text{C}, \text{P})=6.0$); 59.1 (dd, $J(\text{C}, \text{P})=165.7$); 53.2 (dq, $J(\text{C}, \text{P})=6.9$); 53.0 (dq, $J(\text{C}, \text{P})=6.9$); 26.9 (s); 26.1 (s); 25.3 (s); 24.6 (s).

^{31}P -NMR: 27.16 .

Daten des Rohgemisches: HPLC (Bedingungen wie für (1S)-**110**): (1S)-**110**: 14.88 Min (8.22); (1R)-**110**: 14.08 Min (1.00). ^{31}P -NMR: (1S)-**110**: 26.94 (7.90); (1R)-**110**: 27.10 (1.00).

ii) Mit Kalium*tert*-butoxid und CH_2Cl_2 : Gemäss der allg. Vorschrift (IA). Daten des Rohgemisches: HPLC (Bedingungen wie für (1S)-**110**): (1S)-**110**: 14.82 Min (4.18); (1R)-**110**: 14.03 Min (1.00). ^{31}P -NMR: (1S)-**110**: 26.85 (4.95); (1R)-**110**: 27.11 (1.00).

iii) Mit Lithium*tert*-butoxid und THF: Gemäss der allg. Vorschrift (IB). Daten des Rohgemisches: HPLC (Bedingungen wie für (1S)-**110**): (1S)-**110**: 13.58 Min (21.1); (1R)-**110**: 12.97 Min (1.00). ^{31}P -NMR: (1S)-**110**: 26.82 (19.5); (1R)-**110**: 27.13 (1.00).

iv) Mit Kalium*tert*-butoxid und THF: Gemäss der allg. Vorschrift (IB). Daten des Rohgemisches: HPLC (Bedingungen wie für (1S)-**110**): (1S)-**110**: 14.01 Min (5.28); (1R)-**110**: 13.12 Min (1.00). ^{31}P -NMR: (1S)-**110**: 26.87 (5.7); (1R)-**110**: 27.12 (1.00).

(1S)- und (1R)-N-(2,3:5,6-di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-2-benzyloxy-1-hydroxyamino-ethylphosphonsäurediethylester ((1S)-111** und (1R)-**111**).**

i) Mit Lithium*tert*-butoxid und CH_2Cl_2 : Gemäss der allg. Vorschrift (IA). Diethylphosphit (40 ml, 0.3 mol), **101** (40.7 g, 0.1 mol), CH_2Cl_2 (1 lt), Lithium*tert*-butoxid (5 g, 0.07 mol). Kristallisation des Rohproduktes aus CH_2Cl_2 /Hexan gab (1S)-**111** (36 g, 66 %, diastereomerenrein nach ^{31}P -NMR). (1R)-**111** wurde durch HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/ CH_2Cl_2 /MeOH 40:10:1, 16 ml/Min, R_t 9.8 Min) der Mutterlauge erhalten.

Daten von (1S)-**111**: Smp. 152°; R_f (A) 0.4; HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/ CH_2Cl_2 /MeOH 100:5:2, 2ml/Min): R_t = 15 Min; $[\alpha]_D^{25}$ = +27.7° (c=1, CHCl_3).

IR: 3660w, 3560w, 3400w br., 3080w, 2990s, 2930s, 2910m, 2900m, 2880w, 2450w br., 1680w, 1600w, 1550w, 1500m, 1380s, 1370s, 1160s, 1065s, 1025s, 970s, 905s,

885w.

$^1\text{H-NMR}$: 7.4-7.2 (m, Ph); 6.41 (s, NOH, Austausch mit D_2O); 4.98 (d, $J=6$, $\text{H-C}(2')$); 4.96 (s, $\text{H-C}(1')$); 4.80 (dd, $J=6$ und 4, $\text{H-C}(3')$); 4.55 (s, CH_2Ph); 4.5-3.9 (m, 2 POCH_2 , $\text{H-C}(4')$; $\text{H-C}(5')$; 2 $\text{H-C}(6')$ und 2 $\text{H-C}(2)$); 3.67 (dt, $J=4$ und $J(\text{H,P})=18$, $\text{H-C}(1)$); 1.6-1.2 (m, 6 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 137.9 (s); 128.3 (d); 127.70 (d); 126.66 (d); 112.3 (s); 109.0 (s); 99.2(dd, $J(\text{C,P})=10.6$); 83.5 (d); 82.7 (d); 79.5 (d); 72.8 (d); 73.3 (t); 67.2 (dt, $J(\text{C,P})=5.6$); 66.8 (t); 62.6 (dt, $J(\text{C,P})=6.9$); 62.4 (dt, $J(\text{C,P})=6.8$); 60.4 (dd, $J(\text{C,P})=151.6$); 26.8 (q); 26.0 (q); 25.3 (q); 24.6 (q); 16.5-16.3 (m).

$^{31}\text{P-NMR}$: 24.1.

Daten von (1R)-111: R_f wie von (1S)-111; HPLC (Bedingungen wie für (1S)-111): $R_t = 12.5$ Min; $[\alpha]_D(25) = +13.4^\circ$ ($c=1.1$, CHCl_3).

IR: 3550w, 3380w v. br., 3090w, 3060w, 3030w, 2990s, 2938w, 2908m, 2870w, 2450w br., 1601w, 1490w, 1475w, 1451m, 1382m, 1371m, 1160m, 1110m, 1090s, 1065s, 1025s, 973s.

$^1\text{H-NMR}$: 7.4-7.3 (m, Ph); 6.29 (s, OH, Austausch mit D_2O); 5.03 (d, $J=6.0$, $\text{H-C}(2')$); 4.96 (s, $\text{H-C}(1')$); 4.83 (dd, $J=3.9$ und 5.9, 1 $\text{H-C}(3)$); 4.55 (s, OCH_2Ph); 4.35 (ddd, $J=5.3$, 6.2 und 7.8, $\text{H-C}(5')$); 4.25-3.95 (m, 8 H); 3.95-3.75 (m, 2 H); 1.5-1.3 (m, 6 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 138.0 (s); 128.5-127.8 (m); 112.4 (s); 109.2 (s); 97.6 (dd, $J(\text{C,P})=13.5$); 84.6 (d); 83.6 (d); 80.7 (s); 73.7 (d); 73.2 (t); 67.1 (t); 65.6 (dt, $J(\text{C,P})=3.9$); 62.7 (dt, $J(\text{C,P})=2.9$); 59.5 (dd, $J(\text{C,P})=166.5$); 27.0 (q); 26.3 (q); 25.5 (q); 24.8 (q); 16.6 (q); 16.5 (q).

$^{31}\text{P-NMR}$: 24.52.

Daten des Rohgemisches: HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/ CH_2Cl_2 /MeOH 80:20:1.5, 2ml/Min): (1S)-111: 11.24 Min (13.8); (1R)-111: 9.96 Min (1.00). $^{31}\text{P-NMR}$: (1S)-111: 24.09 (18.4); (1R)-111: 24.63 (1.00).

ii) Mit Kaliumtert-butoxid und CH_2Cl_2 : Gemäss der allg. Vorschrift (IA). Daten des Rohgemisches: ^{31}P -NMR: (1S)-**111**: 24.18 (4.50); (1R)-**111**: 24.54 (1.00).

iii) Mit Lithiumtert-butoxid und THF: Gemäss der allg. Vorschrift (IB). Daten des Rohgemisches: HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/ CH_2Cl_2 /MeOH/ 90:10:1, 2 ml/Min): (1S)-**111**: 29.17 Min (20.9); (1R)-**111**: 25.62 Min (1.00). ^{31}P -NMR: (1S)-**111**: 23.95 (24.0); (1R)-**111**: 24.67 (1.00).

iv) Mit Kaliumtert-butoxid und THF: Gemäss der allg. Vorschrift (IB). Daten des Rohgemisches: ^{31}P -NMR: (1S)-**111**: 23.98 (8.58); (1R)-**111**: 24.69 (1.00).

(1S)- und (1R)-N-(2,3:5,6-di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-2-benzyloxy-1-hydroxyamino-ethylphosphonsäuredibenzylester ((1S)-112** und (1R)-**112**).**

i) Mit Lithiumtert-butoxid und CH_2Cl_2 : Gemäss der allg. Vorschrift (IA). Dibenzylphosphit (4.25 ml, 19.3 mmol), **101** (3.92 g, 9.6 mmol), CH_2Cl_2 (100 ml), Lithiumtert-butoxid (510 mg, 6.4 mmol). Chromatographie des Rohproduktes auf Kieselgel (Hexan/AcOEt 3:2, ohne Trennung der Diastereomeren) gab 5.91 g (92%) von **112**. Drei Kristallisationen aus Hexan/ CH_2Cl_2 gaben 4.08 g (63%, d.e. = 98.7% nach HPLC) von (1S)-**112**. (1R)-**112** wurde durch präp. HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/ CH_2Cl_2 /MeOH 80:20:1) der Mutterlauge erhalten.

Daten von (1S)-**112**: Smp. 135°C; R_f (CH_2Cl_2 /MeOH 9:1) 0.31; HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/ CH_2Cl_2 /MeOH 20:20:3, 1.5 ml/Min, 254 nm): R_t = 9.7 Min; $[\alpha]_D(20)$ = +16.2° (c=2.1, CHCl_3).

IR: 3660w, 3555w, 3400 br., 3090w, 3060w, 3030w, 2990s, 2955m, 2935m, 2890w, 2460w br., 1955w, 1880w, 1810w, 1490w, 1451m, 1380s, 1370s, 1320m, 1305w, 1159m, 1113m, 1064s, 1145-990s, 916m, 908m.

^1H -NMR: 7.4-7.2 (m, 3 Ph); 6.38 (s, OH, Austausch mit D_2O); 5.07 (s, H-C(1')); 5.1-4.9 (m, 2 POCH_2); 4.95 (d, J=6, H-C(2')); 4.78 (dd, J=6 und 3.5, H-C(3')); 4.48 (s, CH_2Ph); 4.37-4.26 (m, H-C(5')); 4.21 (dd, J=7.5 und 3.5, H-C(4')); 4.15-3.85 (m, 2 H-C(6') und 2 H-C(2)); 3.75 (dt, J=5.5 und J(H,P)=18.1, H-C(1)); 1.42 (s, CH_3); 1.39 (s, CH_3); 1.36(s, CH_3); 1.32 (s, CH_3).

^{13}C -NMR: 137.8 (s); 136.3 (d, $J(\text{C},\text{P})=6.1$); 128.5-127.5 (m); 112.3 (s); 109.0 (s); 99.3 (dd, $J(\text{C},\text{P})=11$); 84.4 (d); 83.6 (d); 80.5 (d); 73.6 (d); 73.3 (t); 67.9 (dt, $J(\text{C},\text{P})=6.8$); 67.6 (dt, $J(\text{C},\text{P})=6.7$); 67.2 (dt, $J(\text{C},\text{P})=5.8$); 66.8 (t); 60.7 (dd, $J(\text{C},\text{P})=151.4$); 26.8 (q); 26.0 (q); 25.3 (q); 24.6 (q).

^{31}P -NMR: 25.2.

$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{NO}_{10}\text{P}$ (669.71):

Ber. C 62.77, H 6.62, N 2.09, P 4.63

Gef. C 62.50, H 6.39, N 2.01, P 4.45.

Daten von (1R)-112: R_f wie (1S)-112; HPLC (Bedingungen wie für (1S)-112): R_t = 8.5 Min, $[\alpha]_D(20) = +18.4^\circ$ ($c=2.4$, CHCl_3).

IR: 3660w, 3555w, 3400w br., 3090w, 3060w, 3030w, 2990s, 2935m, 2885m, 2460w br., 1955w, 1880w br., 1810w, 1490w, 1451m, 1380s, 1370s, 1305w, 1155m, 1110s, 1064s, 1045-990s, 916m.

^1H -NMR: 7.4-7.2 (m, 3 Ph); 6.29 (s, OH, Austausch mit D_2O); 5.08-4.92 (m, H-C(1'); H-C(2') und 2 POCH_2); 4.75 (dd, $J=6$ und 3.8, H-C(3')); 4.46 (s, CH_2Ph); 4.32 (ddd, $J=7.5$, 5.5 und 5.5, H-C(5')); 4.15 (dd, $J=3.8$ und 7.5, H-C(4')); 4.12-3.90 (m, H-C(6') und 2 H-C(2)); 3.90-3.71 (m, H-C(1); 1.47 (s, CH_3); 1.38 (s, CH_3); 1.36 (s, CH_3); 1.33 (s, CH_3).

$J(\text{H-C}(1')/\text{H-C}(2')) = 0.65$ (aus einem "2 D J-resolved"- ^1H -NMR Spektrum).

^{13}C -NMR: 137.6 (s); 136.1 (d, $J(\text{C},\text{P})=5.6$); 136.0 (d, $J(\text{C},\text{P})=5$); 128.8-127.6 (m); 112.3 (s); 109.0 (s); 97.2 (dd, $J(\text{C},\text{P})=15.2$); 84.5 (d); 83.6 (d); 80.5 (d); 73.5 (d); 73.1 (t); 68.1 (dt, $J(\text{C},\text{P})=6.8$); 67.9 (dt, $J(\text{C},\text{P})=6.6$); 66.9 (t); 65.4 (dt, $J(\text{C},\text{P})=5.4$); 59.8 (dd, $J(\text{C},\text{P})=165.5$); 26.8 (q); 26.1 (q); 25.3 (q); 24.6 (q).

^{31}P -NMR: 25.6.

Daten des Rohgemisches: HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/ CH_2Cl_2 /MeOH 150:50:3, 1.5 ml/Min): (1S)-112: 11.59 Min (8.91); (1R)-112: 9.53 Min (1.00). ^{31}P -NMR: (1S)-112: 25.12 (8.45); (1R)-112: 25.67 (1.00).

ii) Mit Lithiumtert-butoxid und THF: Gemäss der allg. Vorschrift (IB). Daten des

Rohgemisches: HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/CH₂Cl₂/MeOH 80:20:1, 1.5 ml/Min): (1S)-**112**: 20.93 Min (10.8), (1R)-**112**: 16.66 Min (1.00). ³¹P-NMR: (1S)-**112**: 25.09 (12.1); (1R)-**112**: 25.60 (1.00).

(1S)- und (1R)-N-(2,3:5,6-di-O-Isopropyliden-α-D-mannofuranosyl)-2-benzyloxy-1-hydroxyamino-ethylphosphonsäurediisopropylester ((1S)-113 und (1R)-113).

i) Mit Lithium*tert*-butoxid: Gemäss der allg. Vorschrift (IC). Diisopropylphosphit (0.25 ml, 3 mmol), Lithium*tert*-butoxid (120 mg, 1.5 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml), **101** (814 mg, 2 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml). Kristallisation des Rohproduktes aus Et₂O/Hexan gab 631 mg (55.1%) von (1S)-**113**. Präp. HPLC der Mutterlauge führte zu (1R)-**113** (Bedingungen wie für (1S)-**113**, 14 ml/Min).

Daten von (1S)-113: Smp. 126°C, R_f (A) 0.42; HPLC (Zorbax-Sil, Hexan/CH₂Cl₂/MeOH 50:50:1.5, 2 ml/Min): R_t = 8.5 Min, [α]_D(25) = +26.7° (c=1.3, CHCl₃).

IR: 3560w, 3400-3100w, 3090w, 3070w, 3035w, 2990s, 2940m, 2880w, 2460w, 1495w, 1467w, 1452m, 1382s, 1372s, 1160m, 1142m, 1100s, 1070s, 1000s br., 888m, 860m.

¹H-NMR: 7.4-7.3 (m, Ph); 6.15 (s, OH, Austausch mit D₂O); 4.98 (s, H-C(1')); 4.97 (d, J=4.6, H-C(2')); 4.81 (dd, J=4.6 und 6.5, H-C(3')); 4.8-4.6 (m, 2 OCH(CH₃)₂); 4.5 (s, 2 H-CH₂Ph); 4.4-4.2 (m, H-C(4') und H-C(5')); 4.15-3.94 (m, 1 H-C(2) und 2 H-C(6')); 3.86 (ddd, J=12.5, 10.5 und 4.5, 1 H-C(2)); 3.62 (ddd, J=6.0 und 4.5, J(H,P)=18.5, H-C(1)); 1.40-1.25 (m, 8 CH₃).

¹³C-NMR: 138.0 (s); 128.5-127.5m, 112.2 (s); 109.9 (s); 99.1 (dd, J(C,P)=10.9); 84.4 (d); 83.4 (d); 80.5 (d); 73.5 (d); 73.1 (t); 71.2 (dd, J(C,P)=6.9); 71.0 (dd, J(C,P)=7.2); 67.1(dt, J(C,P)=10.7); 66.8 (t); 60.8 (dd, J(C,P)=154.4); 26.0-23.7 (m).

³¹P-NMR: 22.0.

C₂₇H₄₄NO₁₀P (573.62):

Ber. C 56.54, H 7.73, N 2.44, P 5.40

Gef. C 56.26, H 7.73, N 2.30, P 5.35.

Daten von (1R)-113: R_f wie (1S)-113, HPLC (Bedingungen wie für (1S)-113): $R_t = 7.6$ Min; $[\alpha]_D(25) = +16.6^\circ$ ($c=1.3$, CHCl_3).

IR: 3560w, 3380w v. br., 3090w, 3060w, 3030w, 2990s, 2940m, 2880m, 2460w, 1605w, 1498w, 1468m, 1453m, 1382s, 1372s, 1160m, 1145m, 1100s, 1068s, 1000s br., 940m, 889m.

$^1\text{H-NMR}$: 7.4-7.2 (m, Ph); 6.4 (s, OH); 5.01 (d, $J=6.0$, H-C(2'))); 4.95 (s, H-C(1'))); 4.80 (dd, $J=3.9$ und 6.0 , H-C(3'))); 4.71 (ca. dq, $J=6.5$, 2 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_3$); 4.54 (d, $J=11.8$, 1 H, OCH_2Ph); 4.49 (d, $J=11.8$, 1 H, OCH_2Ph); 4.35 (m, H-C(5'))); 4.22 (dd, $J=3.9$ und 7.7 , H-C(4'))); 4.05-3.95 (m, 2 H-C(6')) und 1 H-C(2)); 3.80-3.70 (m, H-C(1) und 1 H-C(2)); 1.5-1.2 (m, 8 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 137.7 (s); 128.3-127.5(m); 112.1 (s); 109.0 (s); 97.3 (dd, $J(\text{C},\text{P})=16.0$); 84.5 (d); 83.6 (d); 80.5 (d); 73.5 (d); 72.7 (t); 71.3 (dd, $J(\text{C},\text{P})=7.2$); 71.2 (dd, $J(\text{C},\text{P})=7.0$); 66.9(t); 65.5 (dt, $J(\text{C},\text{P})=5.9$); 59.9 (dd, $J(\text{C},\text{P})=167.1$); 26.8-23.8(m).

$^{31}\text{P-NMR}$: 23.0.

Daten des Rohgemisches: $^{31}\text{P-NMR}$: (1S)-113: 22.00 (15.6); (1R)-113: 22.82 (1.00). Rohes 113 wurde in Phosphaserin 106 übergeführt (siehe unter 106).

ii) Mit Kaliumtert-butoxid: Gemäss der allg. Vorschrift (IC). Daten des Rohgemisches: $^{31}\text{P-NMR}$: (1S)-113: 22.2 (1.5 ± 0.4); (1R)-113: 22.8 (1.0).

(1S)-N-(2,3:5,6-di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-2-benzyloxy-1-hydroxyamino-ethylphosphonsäuredi(tert-butyl)ester ((1S)-114).

i) Mit Lithiumtert-butoxid: Gemäss der allg. Vorschrift (IC). Di-tert-butylphosphit (0.3 ml, 1.5 mmol), Lithiumtert-butoxid (60 mg, 0.75 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml) 101 (306 mg, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml). Kristallisation aus Hexan gab 310 mg (68 %) von (1S)-114 (diastereomerenrein nach $^{31}\text{P-NMR}$).

Smp. 134-5°C (Zers.); R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1) 0.18; $[\alpha]_D(25) = +26.5^\circ$ ($c=1.1$, CHCl_3).

IR: 3550w, 3450-3200w, 3090w, 3060w, 3035w, 2985s, 2948m, 2878w, 2460w br., 1490w, 1475w, 1451m, 1392m, 1381s, 1307s, 1160s, 1110s, 1067s, 1038s, 990s br., 918m, 888m.

$^1\text{H-NMR}$: 7.4-7.2 (m, Ph); 6.11 (s, OH); 5.05 (s, H-C(1')); 5.02 (d, $J=6.1$, H-C(2')); 4.82 (dd, $J=3.5$ und 6.1 , H-C(3')); 4.60 (ca. d, $J=12.1$, $1\text{H-CH}_2\text{Ph}$); 4.53 (ca. d, $J=12.1$, $1\text{H-CH}_2\text{Ph}$); 4.4-4.2 (m, 2 H); 4.1-3.9 (m, 3 H); 3.87 (ddd, $J=4.2$ und 10.6 , $J(\text{H,P})=10.6$, H-C(2)); 3.55 (ddd, $J=4.2$ und 6.6 , $J(\text{H,P})=17.6$, H-C(1)); 1.6-1.3 (m, 10 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 138.1 (s); 128.5-127.5 (m); 112.1 (s); 108.9 (s); 98.8 (dd, $J(\text{C,P})=10.3$); 84.4 (d); 83.5 (d); 80.5 (d); 73.6 (d); 73.1 (t); 67.7 (dt, $J(\text{C,P})=6.3$); 66.9 (t); 62.4 (dd, $J(\text{C,P})=155.1$); 30.5 (dq); 30.3 (dq); 26.8 (q); 26.0 (q); 25.3 (q); 24.6 (q).

$^{31}\text{P-NMR}$: 14.8 .

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NO}_{10}\text{P}$ (601.67):

Ber. C 57.89, H 8.04, N 2.33, P 5.15

Gef. C 58.18, H 8.22, N 2.25, P 5.31.

Daten des Rohgemisches: $^{31}\text{P-NMR}$: (1S)-**114**: 14.76 (22.4); (1R)-**114**: 16.23 (1.00).
Rohes (1S)-**114** wurde in Phosphaserin **106** übergeführt (siehe unter **106**).

ii) Mit Kalium*tert*-butoxid: Gemäss der allg. Vorschrift (IC). Daten des Rohgemisches:
 $^{31}\text{P-NMR}$: (1S)-**114**: 14.8 (2.0+-0.3); (1R)-**114**: 16.3 (1.0).

(1S)-N-Acetoxy-N-(2,3:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-2-benzyloxy-1-hydroxyamino-ethylphosphonsäurediethylester (115).

Eine Lösung von (1S)-**111** (75mg, 0.14 mmol), Ac_2O (0.3 ml, 2.7 mmol), Py (0.3 ml, 4 mmol) und DMAP (3 mg) wurde bei RT 2 Std gerührt. Nach dem Einengen und Chromatographieren auf Kieselgel (Hexan/AcOEt/MeOH 18:18:1) wurde **115** (68 mg, 85%), als ein Öl erhalten.

R_f 0.24 (Hexan/AcOEt/MeOH 18:18:1); $[\alpha]_D(25) = +12.1^\circ$ ($c=1.2$, CHCl_3).

IR: 3090w, 3060w, 3030w, 2990s, 2935m, 2910m, 2870m, 2460 w br., 1772s,

1493w, 1475w, 1451m, 1445m, 1381s, 1370s, 1160s, 1120-1000s, 970s, 890m.

$^1\text{H-NMR}$: 7.40-7.25 (m, Ph); 5.25 (s, H-C(1')); 4.82 (dd, $J=3.4$ und 5.9 , H-C(3')); 4.62 (d, $J=5.9$, H-C(2')); 4.50 (s, OCH_2Ph); 4.4-3.8 (m, 11 H); 2.04 (s, OAc); 1.48 (s, CH_3); 1.38 (s, CH_3); 1.34 (s, CH_3); 1.4-1.2 (m, 3 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 169.1 (s); 137.8 (s); 128.2 (d); 127.6 (d); 127.5 (d); 112.8 (s); 109.1 (s); 97.8 (dd, $J(\text{CP})=7.0$); 83.3 (d); 82.4 (d); 80.4 (d); 73.1 (t); 72.9 (d); 66.9 (dt, $J(\text{CP})=7.0$); 66.8 (t); 62.7 (dt, $J(\text{CP})=6.7$); 61.8 (dt, $J(\text{CP})=6.8$); 58.9 (dd, $J(\text{CP})=149.8$); 26.6 (q); 26.0 (q); 25.3 (q); 24.8 (q); 19.1 (q); 16.4 (dq, $J(\text{CP})=5.3$); 16.3 (dq, $J(\text{CP})=4.3$).

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_{11}$ (587.60):

Ber. C 55.19, H 7.20, N 2.38

Gef. C 54.97, H 7.34, N 2.21.

(+)-(S)- und (-)-(R)-2-Benzoyloxy-1-hydroxyamino-ethylphosphonsäure-dibenzylester (116).

Eine Lösung von **112** (4.08g, 6.1 mmol) in 1M meth. HCl 10:1(50 ml) wurde bei RT 2 Std gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser (50 ml) verdünnt, mit CHCl_3 (100 ml) überschichtet und mit ges. NaHCO_3 neutralisiert. Nach dem Waschen der org. Phase mit Eiswasser (2x20 ml) und gewöhnlichem Aufarbeiten wurde der Rückstand zweimal aus Et_2O /Hexan kristallisiert. Es resultierten 1.99 g (76.3%) farbloses **116**. Chromatographie der vereinigten Mutterlaugen auf Kieselgel (Hexan/ CH_2Cl_2 1:1) gab weitere 248 mg (9.5%).

Daten von (+)-116: Smp. 62°C ; R_f (A) 0.32; $[\alpha]_D(25) = +5.9^\circ$ ($c=1.1$, CHCl_3).

IR (KBr): 3260s, 3060m, 3025m, 2920m, 2870m, 2835m, 2785w, 1960w, 1880w, 1815w, 1600w, 1525w, 1496m, 1451m, 1425w, 1405w, 1389w, 1359w, 1315w, 1285w, 1246s, 1234s, 1214s, 1152w, 1122s, 1079m, 1040s, 1005s, 988s, 930m, 910m, 871s, 841m, 748s, 740s, 728s, 698s, 620w, 600s.

$^1\text{H-NMR}$: 7.4-7.2 (m, 3 Ph); 5.9 (s br., NH); 5.15-4.95(m, POCH_2); 4.52 (s, CH_2Ph); 3.95-3.75 (m, H-C(2)); 3.61 (ddd, $J=4.5$ und 6.5 , $J(\text{H,P})=16$, H-C(1)); 1.9 (s, br., 1 H, OH).

^{13}C -NMR: 137.6 (s); 136.2 (d, $J(\text{C},\text{P})=6.8$); 128.5-127.5 (m); 73.3 (t); 67.73 (dt, $J(\text{C},\text{P})=3.7$); 67.66 (dt, $J(\text{C},\text{P})=3.4$); 65.5 (dt, $J(\text{C},\text{P})=3.4$); 60.9 (dd, $J(\text{C},\text{P})=151.2$).

^{31}P -NMR: 25.1.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$ (427.44):

Ber. C 64.63, H 6.13, N 3.28, P 7.25

Gef. C 64.39, H 5.92, N 3.10, P 7.51.

Daten von (-)-116: $[\alpha]_{\text{D}}(25) = -5.9^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3). Sdp., R_f , IR, ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR-, ^{31}P -NMR-Spektrum wie von (+)-116.

(S)-1-Amino-2-hydroxy-ethylphosphonsäure (106).

A1) Aus dem Phosphonsäuredibenzylester (+)-116: Eine Lösung von (+)-116 (2g, 4.68 mmol) in MeOH (50 ml) wurde über Nacht bei RT mit 10% Pd/C hydriert. Die Suspension wurde mit H_2O verdünnt, durch Celit filtriert und die erhaltene Lösung mit CHCl_3 (3x20 ml) gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde in H_2O aufgenommen und lyophilisiert. **106** wurde als farbloser Schaum erhalten, der sich durch Überschichten mit MeOH in dünne Nadeln (507 mg, 77%) überführen liess.

Smp. 210-212°C; R_f (A) 0.3; $[\alpha]_{\text{D}}(25) = +30^\circ$ ($c=1$, H_2O).

IR (KBr): 3600-3200s, 3200-2000s, 1640m, 1610m, 1530m, 1460m, 1450m, 1440m, 1398w, 1357w, 1295mn, 1253m, 1230m, 1164s, 1135s, 1040s, 970m, 920s, 875m, 860m, 760m, 685m.

^1H -NMR (D_2O , pH=3): 4.02 (ddd, $J=12.4$ und 4.0 , $J(\text{H},\text{P})=5.5$, 1 H-C(2)); 3.78 (ddd, $J=13$ und 10 , $J(\text{H},\text{P})=4.1$, 1 H-C(2)); 3.38 (ddd, $J=10$ und 4 , $J(\text{H},\text{P})=14.2$, H-C(1)).

^{13}C -NMR (D_2O , pH=3): 58.9 (dt, $J(\text{C},\text{P})=2.6$); 51.4 (dd, $J(\text{P},\text{C})=138$).

^{31}P -NMR (D_2O , pH=3): 10.5 (ca. dt, $J(\text{P},\text{H}-\text{C}(1))=14$, beide $J(\text{P},\text{H}-\text{C}(2))\sim 5$).

$\text{C}_2\text{H}_8\text{NO}_4\text{P}$ (141.06):

Ber. C 17.03, H 5.72, N 9.93, P 21.96

Gef. C 17.30, H 5.70, N 9.72, P 21.64.

A2) Aus dem N-Glycosyl-phosphonsäuredibenzylester **112**: Eine Lösung von rohem **112** (0.3 mmol) in 1M meth. HCl (2 ml) wurde für 2 Std bei RT gerührt und dann eingengt. Nach Hydrierung und Aufarbeiten (siehe A1) wurden 17 mg (40%) von **106** erhalten. $[\alpha]_D(25) = +24.3^\circ$ ($c=0.8$, H_2O).

B) Aus dem Phosphonsäurediethylester **121**:

B1) Nach gleichem Vorgehen, wie für **81** angegeben, überführte man **121** (1.00 g, 5.1 mmol) in rohes **106**, das als ein viskoses Öl vorlag. Chromatographie (H_2O) auf Dowex 50W (H^+) gab 650 mg (91%) von **106**. $[\alpha]_D(25) = +26.4^\circ$ ($c=1.1$, H_2O).

B2) Eine Lösung von **121** (205 mg, 1.0 mmol) in $(CH_3)_3SiBr$ (1ml, 8 mmol) wurde bei RT für 15 Std gerührt, dann eingengt, in H_2O aufgenommen und bei RT 1 Std belassen. Reinigung auf Dowex 50 (H^+) gab 98 mg (70%) von **106**. $[\alpha]_D(25) = +28.0^\circ$ ($c=2.6$, H_2O).

C) Aus dem N-Glycosyl-phosphonsäurediisopropylester **113**. Methanolyse und Hydrolyse wie unter D) angegeben. Nach der Hydrierung wurde das Rohprodukt in conc. HCl (4 ml) für 20 Min gekocht. Das resultierende dunkelbraune Öl wurde zweimal auf Dowex 50 (H^+) chromatographiert. Aus **113**, das mit Lithium*tert*-butoxid erhalten wurde, resultierten 39 mg (55%) von **106**, $[\alpha]_D(25) = +25.3^\circ$ ($c=1.2$, H_2O).

D) Aus dem N-Glycosyl-phosphonsäurediisopropylester **113**: Eine Lösung von rohem **114** (0.5 mmol) in 1M meth. HCl (2 ml) wurde für 1 Std gerührt, mit MeOH (6 ml) MeOH verdünnt und nach Zugabe von $PdCl_2$ (50 mg) für 18 Std hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, eingengt und auf Dowex 50 (H^+) chromatographiert. Aus **114** das mit Lithium*tert*-butoxid erhalten wurde, resultierten 45 mg (63%) von **106**, $[\alpha]_D(25) = +26.0^\circ$ ($c=1.5$, H_2O).

Aus diastereomerenreinem (1S)-**114** (178mg, 0.30 mmol) resultierten 35mg (86%) von **106**, als Schaum ($[\alpha]_D(25) = +28^\circ$ ($c=1.4$, H_2O)). Nach Überschieben mit MeOH wurde kristallines **106** (33 mg, 78%, $[\alpha]_D(25) = +30^\circ$ ($c=1.7$, H_2O)) erhalten.

(S)-2-Benzylloxy-1-hydroxyamino-ethylphosphonsäurediethylester (119).

Eine Lösung von (1S)-**111** (36 g, 66 mmol) in 1M meth. HCl (1 l) wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Bei 0°C wurde NaOAc (50 g) zugegeben und der Grossteil des Lösungsmittel am RV abgezogen. Nach Beigabe von ges. $NaHCO_3$, Extraktion mit

CHCl_3 (3x500 ml) und Waschen mit H_2O (2x500 ml) wurde nach üblichem Aufarbeiten 19 g (95%) von **119** erhalten. Filtration durch Kieselgel (A 19:1) gab analytisch reines Produkt.

R_f (A) = 0.3; $[\alpha]_D(25) = +4.0^\circ\text{C}$ ($c=1.1$, CHCl_3).

IR: 3660w, 3580m, 3280m br., 3090w, 3060w, 2995s, 2930m, 2910m, 2870m, 1600w, 1495w, 1475w, 1450m, 1445w, 1390m, 1365m, 1200s br., 1165m, 1100w, 1050s, 1025s, 970s.

$^1\text{H-NMR}$: 7.4-7.3 (m, Ph); 4.58 (s, CH_2Ph); 4.17 (m, 2 POCH_2); 4.0-3.7 (m, 2 H-C(2)); 3.56 (m, H-C(1)); 1.31 (t, $J=7.1$, OCH_2CH_3); 1.29 (t, $J=7.0$, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 137.4 (s); 127.9 (d); 127.2 (d); 72.9 (t); 65.3 (dt, $J(\text{PC})=3.5$); 62.0 (t); 61.8 (t); 60.2 (dd, $J(\text{C,P})=150.7$); 16.2 (q); 15.9 (q).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$ (303.30):

Ber. C 51.48, H 7.31, N 4.62, P 10.21

Gef. C 51.23, H 7.25, N 4.52, P 10.30.

(S)-1-Amino-2-benzyloxyethylphosphonsäurediethylester (120).

Als Nebenprodukt durch Chromatographie (SiO_2 , A) aus der Hydrierung von **119** isoliert.

R_f ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) 17:3) 0.66; $[\alpha]_D(25) = +7.8^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

IR: 3445w br., 3090w, 3080w, 2980s, 2930m, 2910m, 2865m, 1600w br., 1495w, 1475w, 1455m, 1445m, 1390m, 1160m, 1095s, 1050s, 1025s, 965s.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 7.35 (s br., Ph); 4.55 (s, CH_2Ph); 4.15(q, $J=7$, 2 POCH_2); 3.95-3.75 (m, 2 H-C(2)); 3.6-3.2 (m, H-C(1)); 1.68 (s br., H-NH, Austausch mit D_2O); 1.28 (t, $J=7$, OCH_2CH_3); 1.26 (t, $J=7$, OCH_2CH_3).

(S)-1-Amino-2-hydroxy-ethylphosphonsäurediethylester (121).

Eine Lösung von **119** (15.2 g, 30 mmol) in EtOH (250 ml) wurde mit 10% Pd/C (7.5 g) bei 60°C für 24 Std hydriert. Nach Filtration durch Celite und Einengen resultierte ein graues Öl, das auf Kieselgel chromatographiert wurde (CHCl₃/MeOH 17:3). Es fiel 6.6 g (67%) von farblosem **121** an.

R_f (CHCl₃/MeOH 17:3) 0.3; [α]_D(25) = +9.0°(c=1, CHCl₃).

IR: 3620w, 3400w br., 2950s, 2940m, 2910m, 1600w br., 1445w, 1390m, 1370w, 1160m, 1100m, 1050s, 1025s, 965s.

¹H-NMR: 4.25-4.05 (m, 2 POCH₂); 3.85 (ddd, J=11.5 und 4.5, J(H,P)=14.5, 1 H-C(2)); 3.73 (ddd, J=11.5 und 6.5, J(H,P)=8.5, 1 H-C(2)); 3.25 (ddd, J=6.5 und 4.5, J(H,P)=13, H-C(1)); 2.32 (s br., OH und NH, Austausch mit D₂O); 1.35 (t, J=7.1, 2 OCH₂CH₃).

¹³C-NMR: 62.3-62.0 (m); 50.7 (dd, J(C,P)=146.8); 16.3 (dq, J(C,P)=5.5).

³¹P-NMR: 27.4.

C₆H₁₆NO₄P (197.17)

Ber. C 36.55, H 8.18, N 7.10, P 15.71

Gef. C 36.32, H 8.42, N 7.00, P 15.45.

(1'S,2S)-N-(2'-Benzyloxy-1'-diethoxyphosphoryl-ethyl)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionamid (122).

Zu einer Lösung von **121** (50 mg, 30.1 μmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde bei RT Et₃N (100 CH₂) und DMAP (1 mg) und bei 0°C (R)-MPTA-Chlorid gegeben (78 mg, 31 μmol). Nach 4 Std bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch in CH₂Cl₂ (50 ml) aufgenommen, mit 0.1M HCl (2x10 ml) und H₂O (10 ml) gewaschen und wie gewöhnlich aufgearbeitet. Nach Chromatographie (A 49:1) auf Kieselgel wurde 92 mg (74%) analytisch reines **122** erhalten.

Smp. 93-94°C; R_f (A) 0.54; [α]_D(25) = +20.1° (c=1.2, CH₃Cl).

IR: 3620w, 3410m br., 3100w, 3060w, 3030w, 2950w, 2915w, 2890w, 2850w, 2450w br., 1698s, 1509s, 1501s, 1450m, 1392m, 1370w, 1265s, 1167s, 1105s, 1080w, 1050s, 1025s, 978m, 951m.

¹H-NMR: 7.7-7.4 (m, Ph und NH); 4.54 (dddd, J=3.5, 4.5 und 10, J(H,P)=17); H-C(1)); 4.3-3.7(m, H-C(2) und 2 POCH₂); 3.43 (s, OCH₃); 2.96(s br., OH); 1.31 (t, J=7.3, OCH₂CH₃); 1.19 (t, J=7.0, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR: 166.0 (d, J=5); 132.2 (s); 129.3 (d); 128.2 (d); 127.5 (d); 123.6 (q, J(C,F)=289.8); 84.0 (q, J(C,F)=26.4); 62.84 (dt, J(C,P)=6.4); 62.76 (dt, J(C,P)=6.8); 61.0 (t); 54.9 (dq, J=1.5); 47.5 (dd, J(C,P)=153.6); 16.3 (q); 16.1 (q).

C₁₆H₂₃F₃NOP (413.33):

Ber. C 46.50, H 5.61, N 3.39, P 7.49

Gef. C 46.33, H 5.84, N 3.20, P 7.35.

(1S)- und (1R)-N-(2,3:5,6-di-O-Isopropyliden- α -mannofuranosyl)-1-hydroxyamino-2-methyl-propylphosphonsäurediethylester ((1S)-124 und (1R)-124).

Unter N₂ wurde Diethylphosphit (17 ml, 145 mmol) bei -70°C zu einer Lösung von **102** (13.7 g, 41.7 mmol, frisch hergestellt) in CH₂Cl₂ (350 ml) zugetropft. Bei gleicher Temp. wurde in einer Portion Lithium*tert*-butoxid (2.1 g, 28 mmol) zugegeben. Man liess das Reaktionsgemisch innerhalb 2 Std auf -20°C erwärmen, wusch mit Eiswasser (2x120 ml) und arbeitete wie gewöhnlich auf. Kristallisation des Rückstandes aus Cyclohexan gab 11.7g (25.0 mmol, 60%) von (1S)-**124**.

Smp. 149°C (Zers.), R_f (A) 0.33; [α]_D(25) = +25.5° (c=1.2, CHCl₃).

IR: 3570w, 3280w br., 2985s, 2935m, 2905m, 2890w, 1500w br., 1372s, 1160s, 1115m, 1085s, 1060s br., 1025s, 968s br., 890w,

¹H-NMR: 6.39 (s, OH, Austausch mit D₂O); 5.00 (d, J=6, H-C(2')); 4.95 (s, H-C(1')); 4.80 (dd, J=6 und 3.8, H-C(3')); 4.35 (dd, beide J=6, H-C(5')); 4.14 (m, 2 POCH₂); 4.2-4.0 (m, H-C(6') und H-C(4')); 3.22 (dd, J=6.2 und J(H,P)=17.5, H-C(1)); 2.25 (m, H-C(2)); 1.5-1.1 (m, 8 CH₃).

¹³C-NMR: 112.1 (s); 108.9 (s); 98.0 (dd, J(C,P)=2.9); 84.2 (d); 80.2 (d); 73.2 (d); 66.7 (t); 64.8 (dd, J(C,P)= 137.1); 61.9 (dt, J(C,P)=6.5); 60.9 (dt, J(C,P)=7.3); 28.6 (dd, J(C,P)=5.0); 26.7 (q); 26.0 (q); 25.3 (q); 24.6 (q); 21.4 (dq, J(C,P)=7.2); 20.8 (dq, J(C,P)=7.2); 16.4 (dq, J(C,P)=3.5); 16.2 (dq, J(C,P)= 4.3).

³¹P-NMR: 27.5.

(1S)-N-Acetoxy-N-(2,3:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-1-amino-2-methyl-propylphosphonsäurediethylester (125).

Ein Gemisch aus (1S)-**124** (1.0 g, 2.14 mmol), Ac₂O (2ml), Py (2ml) und DMAP (12 mg, 0.1 mmol) wurde bei RT für 4 Std gerührt. Einengen und Kristallisation des Rückstandes aus Hexan gab 765 mg (72%) von **125**. Zweimalige Kristallisation aus Hexan gab eine analytisch reine Probe.

Smp. 92-93°C; R_f (A) 0.38; [α]_D(25) = -2.5° (c=2.1, CHCl₃).

IR: 2985s, 2935s, 2905m, 2835w, 2460w, 1770s, 1476w, 1452w, 1447w, 1382s, 1371s, 1160m, 1120m, 1080m, 1060s br., 1023s, 1000m, 968s.

¹H-NMR: 5.34 (s, H-C(1')); 4.83 (dd, J=5.8 und 3.7, H-C(3')); 4.69 (d, J=5.8, H-C(2')); 4.41 (ddd, all J=6, H-C(5')); 4.3-3.9 (m, 7H, 2 OCH₂, H-C(4') und 2 H-C(6')); 3.27 (dd, J=8 und J(H,P)=19.5, H-C(1)); 2.10 (s, OAc); 2.1-1.9 (m, H-C(2)); 1.5-1.2 (m, 6 CH₃); 1.08 (d, J=6.7, 3 H-C(3)); 1.06 (d, J=6.8, 3 H-C(4)).

¹³C-NMR: 169.1 (s); 112.6 (s); 109.1 (s); 97.0 (d); 83.1 (d); 82.2 (d); 80.3 (d); 73.0 (d); 66.8 (t); 64.2 (dd, J(C,P)=135.8); 61.7 (dt, J(C,P)= 6.7); 60.9 (dt, J(C,P)=7.4); 28.7 (dd, J(C,P)=5.1); 26.8 (q); 26.0 (q); 25.3 (q); 24.8 (q); 21.2 (dq, J(C,P)=5.7); 20.8 (dq, J(C,P)=9.1); 19.4 (q); 16.5 (dq, J(C,P)=5.7); 16.4 (dq, J(C,P)=5.9).

³¹P-NMR: 25.1.

C₂₂H₄₀NO₉P (493.54):

Ber. C 53.54, H 8.12, N 2.83, P 6.28

Gef. C 53.29, H 8.36, N 2.71, P 6.05.

(S)-1-Hydroxyamino-2-methyl-propylphosphonsäurediethylester (126).

Eine Lösung von (1S)-**124** (100 mg, 0.21 mmol) in 1M meth. HCl (10 ml) wurde bei RT für 1.5 Std gerührt. Bei 0°C wurde NaOAc (1 g) zugegeben und am RV wurde der Grossteil des Lösungsmittel abgezogen. Die erhaltene Suspension wurde in H₂O (20 ml) aufgenommen und es wurde 10% NaHCO₃ (15 ml) versehen und mit CH₂Cl₂ (3x20 ml) extrahiert. Übliches Aufarbeiten gab 50 mg (quant.) rohes **126**, das sich teilweise auf Kieselgel zersetzte.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) 0.53.

IR: 3585w, 3300w br., 2990s, 2935m, 2920m, 2875m, 2470w, 1466w, 1457w, 1443w, 1390w, 1368w, 1151m, 1098m, 1050s, 1025s, 965s.

¹H-NMR: 5.6 (s, v. br., 2 H, NHOH); 4.16 (m, 2 POCH₂); 3.03 (dd, J=6.2 und J(C,P)=14.0, H-C(1)); 2.25 (m, H-C(2)); 1.34 (t, J=7.1, 2 OCH₂CH₃); 1.09 (d, J=6.6, 3 H-C(3)); 1.12 (d, J=6.6, 3 H-C(3)).

(S)-1-Amino-2-methyl-propylphosphonsäurediethylester (127).

Methanolyse (siehe **126**) von (1S)-**124** (6.95 g, 14.9 mmol) führte zu rohem **126**, das sofort in EtOH aufgenommen (175 ml), mit 2M HCl (45 ml) versehen und über 10% Pd/C (650 mg) für 18 Std hydriert wurde. Die Suspension wurde durch Celite filtriert und eingeeengt. Das leicht bewegliche Öl wurde in 2M HCl (100 ml) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (3x50 ml) gewaschen; die wässrige Phase wurde mit 2M NaOH auf pH 10 eingestellt und mit CH₂Cl₂ (3x100 ml) extrahiert. Normales Aufarbeiten gab 2.93 g (94%) von (S)-**127**, welches in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Für die Charakterisierung wurde eine Probe auf Kieselgel chromatographiert (A 94:6).

Das Hydrochlorid von **127** wurde durch Einengen einer wässrigen HCl Lösung von **127** und Trocknen am HV erhalten.

R_f (AcOEt/MeOH 4:1) 0.37; [α]_D(25) = +0.4° (c=1.7, CH₃Cl); [α]_D(28) = -6.8° (c=1.7, H₂O, für **127** als Hydrochlorid).

IR: 3400w, 2930m, 2910m, 2870m, 2470w, 1465w, 1442w, 1390m, 1369w, 1160m, 1095m, 1050s, 1030s, 960s.

$^1\text{H-NMR}$: 4.25-4.05 (m, 2 POCH_2); 3.0-2.7 (s br., H-C(1)); 2.2-2.0 (m, H-C(2)); 1.34 (t, $\text{J}=7.0$, 2 OCH_2CH_3); 1.06 (d, $\text{J}=7.6$, 3 H-C(3)); 1.02 (d, $\text{J}=7.0$, 3 H-C(4)).

(R,S)-1-Amino-2-methyl-propylphosphonsäurediethylester (127).

Racemisches **81** (200 mg, 1.3 mmol) und PCl_5 (625 mg, 3 mmol) wurden gemischt. Nach spontaner Reaktion wurde für 5 Min auf 60°C erwärmt. Bei 0°C wurde EtOH (1 ml) zugegeben. Bei RT wurde die Lösung in H_2O (50 ml) aufgenommen, mit CH_2Cl_2 (2 x 15ml) gewaschen, darauf mit 2M NaOH auf pH 10 gebracht und mit CH_2Cl_2 (3 x 25ml) extrahiert. Nach gewöhnlichem Aufarbeiten wurden 76 mg (27%) von **127** erhalten.

Die analytischen Daten (R_f , $^1\text{H-NMR}$ und IR) stimmen mit denen von (S)-**127** überein.

(1'S,2S)- und (1'R,2S)-N-(1'-Diethoxyphosphoryl-2'-methyl-propyl)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionamid (128a und 128b).

128a: Zu einer Lösung von (S)-**127** (55 mg, 0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde nacheinander Et_3N (0.1 ml) und (R)-MPTA-Chlorid (86 mg, 0.34 mmol) gegeben. Es wurde für 1 Std bei RT gerührt, mit CH_2Cl_2 (50 ml) verdünnt und mit ges. NaHCO_3 (2x10 ml) und H_2O (10 ml) gewaschen. Übliches Aufarbeiten gab 97 mg (86.7%) von **128a**. Eine analytisch reine Probe wurde nach Chromatographie (CH_2Cl_2 /Hexan/MeOH 10:10:1) auf Kieselgel erhalten.

R_f (CH_2Cl_2 /MeOH 97:3) 0.35; HPLC (Zorbax Sil, Hexan/ CH_2Cl_2 /MeOH 44:5:1, 2 ml/Min): **128a**: 7.65 Min (278); **128b**: 6.95 Min (1.0); $[\alpha]_{\text{D}}(25) = +40.5^\circ$ ($c=1.4$, CHCl_3).

IR: 3420m, 3060w, 3030w, 2990s, 2935w, 2915w, 2890w, 2850w, 2460w br., 1698s, 1505s, 1468m, 1450m, 1391m, 1370w, 1290m, 1165s, 1102s, 1079m, 1050s,

1024s, 970s.

$^1\text{H-NMR}$: 7.5 (s br., 2 H, Ph); 7.4 (m, 3 H, Ph); 7.18 (d br., $J=11$, NH, kein Austausch mit D_2O innerhalb 48 Std); 4.36 (ddd, $J=11$ und 4.2, $J(\text{H,P})=17$, $\text{H-C}(1)$); 4.2-4.0 (m, 2 POCH_2); 3.38 (q, $J(\text{C,F})=1.2$, OCH_3); 2.4-2.2 (m, $\text{H-C}(2)$); 1.28 (t, $J=7$, OCH_2CH_3); 1.22 (t, $J=7$, OCH_2CH_3); 1.06 (d, $J=7$, 3 $\text{H-C}(3)$ und 3 $\text{H-C}(4)$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 166.1 (d, $J=5.6$); 131.9 (s); 129.4 (d); 128.4 (d); 127.9 (d); 123.8 (q, $J(\text{C,F})=290$); 83.9 (q, $J(\text{C,F})=32$); 62.5 (dt, $J(\text{C,P})=6.3$); 62.0 (dt, $J(\text{C,P})=7.1$); 54.9 (q); 50.0 (dd, $J(\text{C,P})=152.3$); 28.8 (dd, $J(\text{C,P})=2.8$); 20.7 (q); 20.4 (q); 17.7 (dq, $J(\text{C,P})=4.4$); 16.2 (dq, $J(\text{C,P})=5.8$).

$^{31}\text{P-NMR}$: 24.1.

Durch gleiches Vorgehen wurde, ausgehend von racemischen **127**, ein 1:1 Gemisch von **128a** und **128b** erhalten.

Daten des 1:1 Gemisches von **128a** und **128b**: R_f und IR wie von **128a**. HPLC (Bedingungen wie für **128a**): **128a**: 7.65 Min (1.00); **128b**: 6.95 Min (1.00); $[\alpha]_D(25) = +9.7^\circ$ ($c=1.4$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$: 7.6 (s br., 2 H, Ph); 7.4 (m, 3 H, Ph); 7.18 (d, $J=12$, 0.5 H, NH); 6.85 (d, $J=12$, 0.5 H, NH); 4.38 (ddd, $J=12$ und 5, $J(\text{H,P})=20$, 1 H, $\text{H-C}(1)$); 4.25-4.0 (m, 4 H, 2 POCH_2); 3.52 (q, $J(\text{C,F})=1.5$, 1.5 H, OCH_3); 3.38 (q, $J(\text{C,F})=1.3$, 1.5 H, OCH_3); 2.4-2.2 (m, 1 H, $\text{H-C}(2)$); 1.33 (t, $J=7.5$, 1.5 H, OCH_2CH_3); 1.32 (t, $J=7.1$, 1.5 H, OCH_2CH_3); 1.28 (t, $J=7.1$, 1.5 H, OCH_2CH_3); 1.22 (t, $J=7.1$, 1.5 H, OCH_2CH_3); 1.06 (d, $J=6.8$, 1.5 H, $\text{H-C}(3)$ und 1.5 H, $\text{H-C}(4)$); 0.95 (d, $J=6.7$, 1.5 H, $\text{H-C}(3)$); 0.90 (d, $J=6.9$, 1.5 H, $\text{H-C}(4)$).

$^{31}\text{P-NMR}$: **128a**: 24.09 (1.12); **128b**: 24.02 (1.00).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_5\text{P}$ (425.39):

Ber. C 50.82, H 6.40, N 3.29, P 7.28

Gef. C 50.62, H 6.20, N 3.08, P 7.15.

Durch gleiches Vorgehen überführte man den Aminophosphonsäureester **127**, der aus rohem, nicht kristallisiertem **124** erhalten wurde, in ein Gemisch von **128a** und

128b.

HPLC (Bedingungen wie für **128a**): **128a**: 7.60 Min (27.6); **128b**: 6.95 Min (1.00).
¹H-NMR: **128a**: 3.38 (2.93 H, OCH₃); **128b**: 3.52 (0.061 H, OCH₃). ³¹P-NMR: **128a**: 24.09 (34.8); **128b**: 24.02 (1.00).

(S)-1-Amino-2-methyl-propylphosphonsäure (81).

Eine Lösung von (S)-**127** (2.93 g, 14 mmol) wurde in conc. HCl (100 ml) für 15 Std rückflusiert. Nach dem Einengen wurde ein Rückstand erhalten, der in H₂O gelöst und am RV eingengt wurde. Das Lösen und Einengen wurde zweimal wiederholt. Das erhaltene, viskose Öl wurde in H₂O aufgenommen und mit EtOH versehen, worauf (S)-**81** (1.95 g, 85% bzgl. **a#31**) auskristallisierte.

Smp. 273-278°C; R_f (B) = 0.4; [α]_D(25) = +2.1° (c=1.9, H₂O); [α]_D(25) = -0.8° (c=2.0, 1M NaOH).

IR (KBr): 3400m br., 3100s br., 3000-2500s, 1620m, 1525m, 1475w, 1460w, 1400w, 1375w, 1335w, 1235s, 1170s, 1115m, 1065s, 1040s, 940m, 840w, 820w, 725w.

¹H-NMR: 3.08 (dd, J=6.3 und J(H,P)=14.0, H-C(1)); 2.4-2.1 (m, H-C(2)); 1.13 (d, J=7.1, 3 H-C(3)); 1.09 (d, J=6.8, 3 H-C(4)).

¹³C-NMR: 55.2 (dd, J(C,P)=141.5); 27.7 (d); 19.9 (dq, J(C,P)=7); 18.0 (dq, J(C,P)=6.4).

³¹P-NMR (D₂O): 13.6.

C₄H₁₂NO₃P (153.12):

Ber. C 31.38, H 7.90, N 9.15, P 20.23

Gef. C 31.56, H 8.03, N 8.90, P 19.95.

(1S,2S')- und (1S,2'R)-N-(2'-Methyl-1'-phosphono-prop-1'-yl)-3-oxo-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbamid (129a und 129b).

A) Unter N₂ wurde eine Lösung von racemischen **81** (50 mg, 0.33 mmol) und DMAP

(122 mg, 1 mmol) in Py (2 ml) mit (-)-Camphansäurechlorid (215 mg, 1.0 mmol) versehen. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. MeOH (2 ml) wurde zugegeben und nach 30 Min eingengt. Das rohe **129** wurde mit ^{31}P -NMR-Spektroskopie untersucht:

^{31}P -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1): **129a**: 20.28 (100.0); **129b**: 20.12 (101.6).

B) Durch ein gleiches Vorgehen wurde optisch aktives **81** (chromatographiert auf Dowex 50W (H^+) in H_2O) mit (-)-Camphansäurechlorid in ein Gemisch von **129a** und **129b** überführt:

^{31}P -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1): **129a**: 20.41; **129b**: ca. 20.17 (Keine genaue Integration wegen schlechter Auflösung).

Das rohe **129** wurde in aq. H_2SO_4 (50ml, $\text{pH}=3.4$) aufgenommen, mit CH_2Cl_2 (3x25 ml) gewaschen, mit 1N H_2SO_4 auf $\text{pH}=0.2$ gebracht und mit CH_2Cl_2 (9x25 ml) extrahiert. Nach dem Einengen resultierte ein Gemisch (188 mg) von **129** und Camphansäure:

^{31}P -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 4:1): **129a**: 23.00 (24); **129b**: 22.88 (1.0).

(1S)- und (1R)-N-(2,3:5,6-di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-1-hydroxyamino-ethylphosphonsäurediethylester ((1S)-132 und (1R)-132).

Eine Lösung von **99** (547 mg, 2 mmol) in CHCl_3 (5 ml) wurde nacheinander mit Acetaldehyd (270 mg, 6 mmol), TsOH (2 mg, 0.01mmol) und MgSO_4 (5 g) versehen. Das Gemisch wurde bei RT über Nacht heftig gerührt, dann neutralisiert (NaHCO_3), filtriert, eingengt und am HV getrocknet (15 Min.). Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (15 ml) aufgenommen. Bei -70°C wurde Diethylphosphit (0.8 ml, 6 mmol) und Lithium*tert*-butoxid (110 mg, 1.8mmol) zugegeben. Man liess das Reaktionsgemisch während 2 Std auf -20°C erwärmen, nahm es in CH_2Cl_2 (150 ml) auf und wusch mit Eiswasser (30 ml). Übliches Aufarbeiten gab einen Rückstand, der auf Kieselgel chromatographiert wurde (ohne die Diastereomeren zu trennen, Hexan/AcOEt/MeOH 14:6:1). Es resultierten 340 mg (41.6%) von (1S)-**132** und (1R)-

132, als ein klares Öl.

R_f (Hexan/AcOEt/MeOH 14:6:1) 0.2; [α]_D(25) = +34.3° (c=1.9, CHCl₃).

IR: 3670w, 3560w, 3500-3100w, 2990s, 2940m, 2910m, 1479w, 1452w, 1444m, 1382s, 1371s, 1230s br., 1106s, 1105s, 1070-1020s, 970s br., 888m.

¹H-NMR: 6.17 (s, OH, Austausch mit D₂O); 5.03 (d, J=6.3, H-C(2')); 4.85 (dd, J=6.3 und 3.4, H-C(3')); 4.81 (s, H-C(1')); 4.32-4.28 (m, 2 H-C(6')); 4.2-4.0 (m, H-C(4'); H-C(5') und 2 POCH₂); 3.47 (dq, J=7.4 und J(H,P)=17.8, H-C(1)); 2.0-1.3 (m, 7 CH₃).

¹³C-NMR: 111.7 (s); 108.6 (s); 100.5 (dd, J(C,P)=17.1); 84.4 (d); 84.2 (d); 80.5 (d); 73.6 (d); 66.5 (t); 62.3 (dt, J(C,P)=19.2); 62.0 (dt, J(C,P)=19.0); 56.2 (dd, J(C,P)=163.8); 26.6 (q); 25.8 (q); 25.1 (q); 24.2 (q); 16.4 (dq, J(C,P)=3.5); 16.1 (dq, J(C,P)=3.6); 10.8 (q).

³¹P-NMR: 26.5.

(S)-1-Amino-ethylphosphonsäurediethylester (134).

Eine eiskühlte Lösung von **132** (204 mg, 0.55 mmol) in MeOH wurde mit 1M meth. HCl (1 ml) versehen und für 4 Std bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von NaOAc (150 mg), AcOH (5 ml), H₂O (5 ml) und 10% Pd/C (100 mg) wurde die Suspension über Nacht hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celit filtriert, eingeengt, in H₂O (40 ml) aufgenommen, mit 2M HCl angesäuert (pH=1), mit CH₂Cl₂ (3x10 ml) gewaschen, mit 2M NaOH auf pH=10 gebracht und mit CH₂Cl₂ (6x20 ml) extrahiert. Übliches Aufarbeiten gab 50 mg (50 %) von (S)-**134**.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 93:7) 0.24; [α]_D(25) = +7.3° (c=1.3, CHCl₃).

IR: 3665w, 3380w, 3040w, 2990s, 2940m, 2905m, 2870m, 2835w, 2470w br., 1590w br., 1478w, 1450m, 1442m, 1391m, 1378m, 1369m, 1275m, 1161m, 1110m, 1097m, 1040s br., 1020s br., 865m.

¹H-NMR: 4.2 (m, 2 POCH₂); 3.2 (s br., H-C(1)); 1.8 (s br., Austausch mit D₂O, NH₂); 1.4-1.2 (m, 3 CHCl₃).

^{13}C -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{HCl}$, $\text{pH}=2$): 64.9 (dt, $J(\text{C},\text{P})=7.2$, 42.2 (dd, $J(\text{C},\text{P})=158.8$); 15.7 (dq, $J(\text{C},\text{P})=5.1$); 12.5 (dq, $J(\text{C},\text{P})=3.2$).

(1S',2S)- und (1S',2R)-N-(1'-Diethoxyphosphoryl-ethyl)-3,3,3-tri-fluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionamid (135a und 135b).

A) Unter N_2 wurde (R)-MPTA-Chlorid (126.3 mg, 0.5 mmol) zu einer Lösung aus (S)-**134** (60.4 mg, 0.33 mmol), Py (2ml) und DMAP (1mg, 0.01 mmol) gegeben. Nach 30 Min wurde das Reaktionsgemisch in CH_2Cl_2 (50 ml) aufgenommen und mit 1M HCl (2x15 ml) und H_2O (15 ml) gewaschen. Übliches Aufarbeiten gab ein Gemisch (182 mg) von **135** und MPTA. Nach Chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}/\text{MeOH}$ 60:40:3) auf Kieselgel wurden 126 mg (96%) von **135a** und **135b** erhalten.

Sdp. 79-81°C; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}/\text{MeOH}$ 60:40:3) 0.22; HPLC (Zorbax ODS, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 55:45, 45°C, 1.2 ml/Min.): **135a**: 18.05 Min (23.9); **135b**: 20.25 Min (1.00); $[\alpha]_D(25) = +39.7^\circ$ ($c=3.2$, CHCl_3).

IR: 3660w, 3410m, 3100w, 3060w, 3035w, 2990s, 2940m, 2910w, 2880w, 2845w, 2460w br., 1695s, 1505s, 1449m, 1391m, 1378w, 1369m, 1300m, 1270s, 1165s, 1109s, 1078s, 1050s, 1020s, 971s, 950s, 908s.

^1H -NMR: 7.54 (s br., 2 H, Ph); 7.45-7.35 (m, 3 H, Ph); 7.08(d, $J=9.5$, 1 H, NH); 4.51 (ddq, $J=7.5$ und 9.5, $J(\text{H},\text{P})=15.5$, 1 H, H-C(1)); 4.2-3.9(m, 4 H, 2 POCH_2); 3.48 (q, $J(\text{H},\text{F})=3$, 0.15H, OCH_3); 3.38 (q, $J(\text{H},\text{F})=3$, 2.85 H, OCH_3); 1.6-1.1 (m, 6 H, OCH_2CH_3 und 3 H, H-C(2)).

^{13}C -NMR: 165.4 (d, $J(\text{C},\text{F})=6.1$); 131.9 (s); 129.4 (d); 128.3 (d); 127.7 (d); 123.6 (q, $J(\text{C},\text{F})=289.9$); 83.9 (q, $J(\text{C},\text{F})=26.4$); 62.5 (dt, $J(\text{C},\text{P})=6.5$); 62.3 (dt, $J(\text{C},\text{P})=7.1$); 54.6 (dq, $J(\text{C},\text{F})=1.9$); 40.7 (dd, $J(\text{C},\text{P})=157.5$); 16.1 (dq, $J(\text{C},\text{P})=5.9$); 15.3 (q).

^{31}P -NMR: 25.2.

B) Durch gleiches Vorgehen wurde, ausgehend von racemischen **134**, ein 1:1 Gemisch von **135a** und **135b** erhalten.

Smp. und R_f wie von **135a**; HPLC (Bedingungen wie unter A) angegeben): **135a**: 18.24 Min (100.0); **135b**: 20.00 Min (100.1); $[\alpha]_D(25) = +12.2^\circ$ ($c=2.2$, CHCl_3).

IR: 3660w, 3410m, 3090w, 3060w, 3035w, 2990s, 2940w, 2910w, 2880w, 2850w, 2460w br., 1695s, 1505s, 1449m, 1391w, 1380w, 1369w, 1300w, 1270s, 1165s, 1103s, 1078m, 1050s, 1020s, 971s, 950s, 907w.

$^1\text{H-NMR}$: 7.55 (s br., 2 H, Ph); 7.4-7.3 (m, 3 H, Ph); 7.10 (d, $J=9.5$, 0.5 H, NH); 6.92 (d, $J=9.5$, 0.5 H, NH); 4.53 (ddq, $J=7.5$ und 9.5 , $J(\text{C,P})=15.5$, 1H, H-C(1)); 4.3-3.9 (m, 4 H, 2 POCH_2); 3.49 (q, $J(\text{H,F})=3$, 1.5 H, OCH_3); 3.39 (q, $J(\text{H,F})=3$, 1.5 H, OCH_3); 1.6-1.1 (m, 6 H, 2 OCH_2CH_3 und 3 H, H-C(2)).

$^{13}\text{C-NMR}$: 165.7 (d, $J=5$); 166.6 (d, $J=5$); 129.5, 128.5, 127.9, 124.4, 123.7(q, $J(\text{C,F})=289.9$); 123.8 (q, $J=289.7$); 84.0 (q, $J=26.3$); 62.7 (d, $J(\text{C,P})=3.4$); 62.6 (d, $J(\text{C,P})=3.4$); 62.5 (d, $J(\text{C,P})=3.3$); 62.3 (d, $J(\text{C,P})=3.3$); 55.0, 54.8, 40.9 (d, $J(\text{C,P})=157.4$); 40.8 (d, $J(\text{C,P})=157.1$); 16.3, 16.2, 15.4, 15.3.

$^{31}\text{P-NMR}$: 25.3.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_5\text{P}$ (397.33):

Ber. C 48.37, H 5.83, N 3.53, P 7.80

Gef. C 48.11, H 5.67, N 3.45, P 7.71.

(S)-1-Amino-ethylphosphonsäure (**84**).

Durch gleiches Vorgehen, wie für (S)-**81** beschrieben, wurden 112 mg (620 μmol) von (S)-**134** in 56 mg (72%) von (S)-**84** übergeführt.

Smp. 275°C ; R_f (B) 0.34; $[\alpha]_D(25) = +16.0^\circ$ ($c=1.13$, 1M NaOH).

IR (KBr): 3500-3200s, 1625m, 1605m, 1545m, 1455w, 1440w, 1390w, 1230s, 1175s, 1090m, 1045s, 920s, 810m, 700s.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): 2.7-2.5 (m, H-C(1)); 1.16 (dd, $J=7.2$ und $J(\text{H,P})=14.6$, 3 H-C(2)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): 58.0 (dd, $J(\text{C,P})=145.1$); 14.5 (q).

^{31}P -NMR (D_2O): 14.9.

$\text{C}_2\text{H}_8\text{NO}_3\text{P}$ (125.07):

Ber. C 19.21, H 6.45, N 11.20, P 24.77

Gef. C 18.95, H 6.30, N 11.18, P 24.50.

4. Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an N-Glycosylnitrone.

Allgemeine Vorschrift (II) für die Synthese von N-Hydroxy- α -amino-phosphonsäuren und α -Aminophosphonsäuren.

IIA) Zu einer Lösung des Nitrons im entsprechenden Lösungsmittel (0.166 M Lösung) wurde bei der angegebenen Temperatur zuerst $P(OSiMe_3)_3$ (2 Äquiv.) und dann der Katalysator gegeben. Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösungsmittel am RV abgezogen. Das Rohprodukt wurde in MeOH aufgenommen und eingeengt (2x), mit 1M meth. HCl (5 ml/mmol Nitron) versehen und 2 Std bei RT belassen. Durch Kristallisation oder Fällung (H_2O) wurde die N-Hydroxyaminophosphonsäure erhalten.

MeOH (5ml/mmol Nitron) und 20% $Pd(OH)_2/C$ (120 mg/mmol Nitron) wurden zu der Lösung von roher N-Hydroxyaminophosphonsäure gegeben und es wurde für 14-18 Std hydriert. Filtration (MeOH) durch Celite und Einengen gab die rohe α -Aminophosphonsäure, die auf Dowex 50 (H^+) chromatographiert, dann lyophilisiert und über P_2O_5 im HV getrocknet wurde.

IIB) Das obige Vorgehen wurde dahingehend modifiziert, dass der vorgelegte Katalysator durch Zugabe einer Lösung des Nitrons gelöst wurde (rückflussieren, wenn notwendig). Die erhaltene Lösung wurde bei Reaktionstemp. mit $P(OSiMe_3)_3$ versetzt.

(+)-(R)- und (-)-(S)-1-Hydroxyamino-(phenylmethyl)phosphonsäure ((+)- und (-)-148).

(+)-(R)-148: Gemäss der allg. Vorschrift (IIA) wurde eine Lösung von Nitron **104** (1.00 g, 2.87 mmol) und $P(OSiMe_3)_3$ (2 ml, 6.4 mmol) in CH_2Cl_2 (7.5 ml)/ C_6H_6 (7.5 ml) bei $-50^\circ C$ mit 70% $HClO_4$ (36 CH_2 , 0.4 mmol) versehen und für 5 Min gerührt. Das rohe **147** wurde in **148** überführt, das in 2% aq. NH_3 aufgenommen, mit 2M HCl auf pH 1 eingestellt und dann bei RT für 16 Std stehengelassen wurde. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit H_2O (3x 5ml) und CH_2Cl_2 (3x 5ml) gewaschen. Es resultierten 448 mg (76.7%) von (+)-(R)-**148**. Eine anal. Probe wurde durch Lösen von **148** in 2M NaOH und anschliessendes Ansäuern mit 2M

HCl auf pH 1 erhalten, wobei **148** auskristallisierte.

Smp. 182°C (sint.) - 190°C (Zers.); R_f 0.34; $[\alpha]_D(25) = +56.0^\circ$ ($c = 1.1$, 1M NaOH) und 60.7° ($c = 1.2$, 1M NaOH, nach Kristallisation).

IR (KBr): 3600-3300m, 3300-2200s, 1632s, 1500s (br.), 1455m, 1305w, 1280m, 1237s, 1224s, 1180s, 1160s, 1138s, 1073s, 1030s, 1020s, 1005s, 991s, 932s, 915m, 786w, 745w, 732w, 694s.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{ND}_3/\text{D}_2\text{O}$): 7.5-7.3 (m, Ph); 4.3 (d, $J(\text{H},\text{P})=18.8$, H-C(1)).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$): 135.6 (d, $J(\text{C},\text{P})=4.2$); 128.4 (d); 127.8 (d); 66.7 (dd, $J(\text{C},\text{P})=131.8$).

$^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$): 13.1.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NPO}_5$ (203.13):

Ber. C 41.39, H 4.96, N 6.90, P 15.25

Gef. C 41.12, H 4.88, N 7.12, P 15.11.

(-)-(S)-148: Gemäss der allg. Vorschrift (IIb): ZnCl_2 (2.2 mg, 16 μmol), **104** (600 mg, 1.65 mmol), C_6H_6 (10 ml), $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ (1 ml, 3.2 mmol). Das Gemisch wurde für 16 Std rückflusiert, nachher zu einem Öl eingengt, welches in H_2O (4 ml) aufgenommen und für 20 Std bei RT belassen wurde. Nach Filtration und Waschen (siehe (+)-(R)-**148**) wurden 308 mg (91.9%) von (-)-(S)-**148** erhalten.

R_f -Wert und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wie von (+)-**148**. $[\alpha]_D(25) = -56.3^\circ$ ($c = 1.3$, 1M NaOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$): 139.5 (s); 128.5 (d); 128.0 (d); 126.5 (d); 68.6 (dd, $J(\text{C},\text{P})=123.3$).

$^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$): 12.8.

(+)-(R)- und (-)-(S)-1-Amino-(phenylmethyl)phosphonsäure ((+)- und (-)-76).

i) Aus der N-Hydroxyaminophosphonsäure 148:

(-)-(S)-76: Eine Suspension von (-)-(S)-**148** (100 mg, 0.49 mmol, $[\alpha]_D(25) = -56.3^\circ$) und 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (50 mg) in 1M aq. HCl (7 ml) wurde über Nacht hydriert. Filtration durch Celite, Einengen und Kristallisation aus EtOH/H₂O gab 69 mg (75.4%) von (-)-(S)-**76**.

Die Mutterlauge wurde auf Dowex 50 (H⁺) chromatographiert (H₂O); $[\alpha]_D(20) = -9^\circ$ (c = 1.0, 1M NaOH).

Smp. 275°C; R_f (A) 0.2; $[\alpha]_D(20) = -17.2^\circ$ (c = 0.9, 1M NaOH).

IR (KBr): 3450m (v. br.), 3150s, 2935s, 2850m (v. br.), 2620s (br.), 1715m (v. br.), 1625s, 1608m, 1508m, 1454w, 1389m, 1379m, 1351w, 1273s, 1256m, 1218s, 1194s, 1158m, 1110m, 1082s, 1070s, 1041m, 1026m, 1004w, 922s, 898m, 828w, 780m, 772m, 712m, 700s, 613w, 600m.

¹H-NMR (NaOD/D₂O): 7.40-7.23 (m, Ph); 3.81 (d, J=15.6, H-C(1)).

¹³C-NMR (NaOD/D₂O): 143.36 (d, J(C,P)=2.2); 128.9 (d); 128.5 (d); 127.1 (d); 56.5 (dd, J(C,P)= 130.8).

³¹P-NMR (NaOD/D₂O): 18.9.

C₇H₁₀NO₃P (187.14):

Ber. C 44.93, H 5.39, N 7.48, P 16.55

Gef. C 44.92, H 5.51, N 7.53, P 16.30.

(+)-(R)-76: Auf gleiche Weise wurde (+)-(R)-**148** (160 mg, 0.79 mmol, $[\alpha]_D(25) = +56.0^\circ$) in (+)-(R)-**76** übergeführt. Nach Chromatographie (H₂O) auf Dowex 50 (H⁺) resultierten 134 mg (90.9%) von **76**. $[\alpha]_D(20) = +17.0^\circ$ (c = 1.1, 1M NaOH). Dreimalige Kristallisation aus H₂O/EtOH bei +4°C gab (+)-**76** (93 mg, 63.3%) mit einem $[\alpha]_D(20) = +19.5^\circ$ (c=1.3, 1M NaOH).

R_f-Wert, ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und ³¹P-NMR-Spektrum wie von (S)-**76**.

C₇H₁₀NO₃P (187.14):

Gef. C 44.65, H 5.10, N 7.30, P 16.30.

ii) Aus Nitron 104: Siehe *Tabelle 7*, S. 125.

(+)-(R)-[1-Hydroxyamino-(4-*tert*-butylphenyl)methyl]phosphonsäure (+)-150).

Gemäss der allg. Vorschrift (IIA): **105** (346 mg, 0.826 mmol), CH₂Cl₂ (2.5 ml), C₆H₆ (2.5 ml), P(OSiMe₃)₃ (0.5 ml, 1.6 mmol), 70% HClO₄ (15 µl, 0.175 mmol), -45°C, 10 Min. Ein Teil (47.0% v/v) der rohen N-Hydroxyaminophosphonsäure **150** wurde durch Kristallisation aus MeOH/H₂O (1:1, 12 Std bei RT) gereinigt. Die Kristalle wurden gewaschen (2x3 ml H₂O, 2x2 ml MeOH, 3x2 ml CH₂Cl₂) und bei 10⁻⁶ Torr getrocknet. Es resultierten 82.5 mg (82%) von (+)-(R)-**150**. Eine analytische Probe wurde durch Ansäuern (HCl) einer NaOH Lösung von **150** ([α]_D²⁵) = +63.6° (c = 1.4, 1M NaOH) erhalten. Der Rest an rohem **150** (53% v/v, 0.438 mmol) wurde in (+)-(R)-**136** übergeführt (siehe unter **136**).

Smp. 192-194 °C (Zers.); R_f (A): Zers; [α]_D²⁵) = +56.3° (c = 1.3, 1M NaOH).

IR (KBr): 3420w (v. br.), 3060m (br.), 2960s, 2905s, 2900-2100m, 1603m, 1512m, 1460w (br.), 1390 w (br.), 1362w, 1247w, 1228m, 1203s, 1190m, 1178m, 1156m, 1032s, 1020s, 1003s, 933s, 854w, 838m, 621m.

¹H-NMR (D₂O/NaOD): 7.53-7.40 (m, Ph); 4.15 (d, J(H,P)=18.3, H-C(1)); 1.32 (s, 3 CH₃).

¹³C-NMR (D₂O/NaOD): 150.1 (s); 136.4 (s); 128.4 (dd, J(C,P)= 4.5); 124.8 (d); 68.1 (dd, J(C,P)= 123.6); 33.7 (s); 30.6 (q).

³¹P-NMR (D₂O/NaOD): 13.0.

C₁₁H₁₈NO₄P (259.22):

Ber. .C 50.97, H 6.94, N 5.40, P 11.95

Gef. C 51.20, H 6.85, N 5.38, P 11.71.

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen der Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron **104** (150 mg, 413 μ mol, siehe allgemeine Vorschrift II, A oder B) und die Ausbeute und der spezifische Drehwert des resultierenden Phenylphosphaglycins **76**.

Katalysator	Lösungsmittel (2.5 ml)	Temp.	Zeit	Ausbeute an 76 [α] _D (20) ^{c)} von 76
HClO ₄ (1 μ mol, 11 μ mol)	C ₆ H ₆ /CH ₂ Cl ₂ (1:1)	-48°C	5 Min	+16.3°
HClO ₄ (36 μ mol; 413 μ mol)	C ₆ H ₆ /CH ₂ Cl ₂ (1:1)	-48°C	5 Min	+15.6°
ZnCl ₂ (0.8 mg, 6 μ mol)	C ₆ H ₆	Rückfluss	16 Std	74.0%
ZnCl ₂ (1.7 mg, 12.5 μ mol)	C ₆ H ₆	Rückfluss	16 Std	75.6%
ZnCl ₂ (5.0 mg, 37 μ mol)	C ₆ H ₆	Rückfluss	16 Std	75.2%
ZnCl ₂ (10 mg, 73 μ mol)	C ₆ H ₆	Rückfluss	16 Std	88.6%
ZnCl ₂ (20 mg, 147 μ mol)	C ₆ H ₆	Rückfluss	2 Std	80.0%
ZnCl ₂ (40 mg, 293 μ mol)	C ₆ H ₆	Rückfluss	90 Min	78.5%
ZnCl ₂ (62 mg, 450 μ mol) ^{a)}	C ₆ H ₆	RT	30 Min	89.3%
1.84 mM ZnCl ₂ /THF Lösung (2.5 ml)	Rückfluss	Rückfluss	29 Std	85.4%
147 mM ZnCl ₂ /THF Lösung (2.5 ml)	RT	RT	16 Std	75.3%
13 mM Zn(OTf) ₂ /THF Lösung (2.5 ml)	-40°C	-40°C	16 Std	65.0%
28 mM Zn(OTf) ₂ /THF Lösung (2.5 ml)	-40°C	-40°C	4 Std	72.9%
Zn(OTf) ₂ (75 mg, 413 μ mol) ^{b)}	THF	-40°C	20 Min	85.0%
ges. Zn(OTf) ₂ /C ₆ H ₆ Lösung (2.5 ml)	RT	RT	17 Std	83.4%

a) Nicht vollständig gelöst.

b) Löst sich während der Reaktion vollständig auf.

c) c = 1.0 - 1.2, 1M NaOH

(R,S)-, (+)-(R)- und (-)-(S)-[1-Amino-(4-*tert*-butylphenyl)methyl]phosphorsäure ((R,S)-, (+)- und (-)-136).

i) **(-)-(S)-136**: Gemäss der allg. Vorschrift (IIb). ZnCl_2 (1.4 mg, 10 μmol), **105** (173.2 mg, 0.413 mmol), C_6H_6 (5 ml), $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ (0.25 ml, 0.8 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht rückflussiert. Chromatographie (1M HCO_2H) auf Dowex 50 (H^+) und Einengen gab nach dem Trocknen am HV ein Gemisch von **(-)-(S)-136** (155 mg, $[\alpha]_{\text{D}}(25) = -6.1^\circ$, $c = 1.4$, 1M NaOH) und HCO_2Na . Durch Kristallisation ($\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$) wurde anal. reines **136** (85.3 mg, 85%) erhalten.

Smp. 251-253°C; R_f (A) 0.62; $[\alpha]_{\text{D}}(25) = -13.4^\circ$ ($c = 1.4$, 1M NaOH).

IR (KBr): 3420w (v. br.), 3300-2000s, 1643m, 1593m, 1513s, 1521s, 1475w, 1460w, 1421w, 1392w, 1365m, 1343w, 1328w, 1251m, 1216s, 1190s, 1073m, 1042s, 1020s, 1009m, 916s, 836s, 821m, 746w, 723w, 670w, 639w.

$^1\text{H-NMR}$: 7.50-7.34 (m, Ph); 3.79 (d, $J(\text{H,P})=15.1$, H-C(1)); 1.32 (s, 3 CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 150.8 (s); 140.2 (s); 128.7 (dd, $J(\text{C,P})=4.8$); 126.0 (d); 56.2 (dd, $J(\text{C,P})=131.3$); 34.8 (s); 31.7 (q).

$^{31}\text{P-NMR}$: 19.0.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$ (243.24):

Ber. C 54.32, H 7.46, N 5.76, P 12.73

Gef. C 54.47, H 7.50, N 5.76, P 12.73..pp

ii) **(+)-(R)-136: A** Eine Suspension von **(+)-150** (117.5 mg, 0.45 mmol, $[\alpha]_{\text{D}}(25) = +56.3^\circ$) und 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (50 mg) in 1M HCl/MeOH (8 ml) wurde für 18 Std hydriert. Filtration durch Celite, Einengen und Kristallisation (1x aus $\text{AcOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 2x aus AcOH/EtOH) gab **(+)-(R)-136** (60 mg, 54.8%). $[\alpha]_{\text{D}}(25) = +15.8^\circ$ ($c = 1.1$, 1M NaOH). Eine Probe des Rohproduktes wurde in **(R)-144** übergeführt (siehe unter **144**).

B Rohes **(+)-(R)-150** (0.438 mmol, siehe unter **(+)-(R)-150**) wurde in ein Gemisch (151 mg, $[\alpha]_{\text{D}}(25) = +8.4^\circ$ ($c = 1.7$, 1M NaOH)) von **(+)-(R)-136** und HCO_2Na übergeführt. Kristallisation ($\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$) gab 87.4 mg (82%) von **(+)-136**.

$[\alpha]_D(25) = +14.5^\circ$ ($c = 1.7$, 1M NaOH). R_f -Wert, ^1H - und ^{31}P -NMR-Spektrum wie von (-)-(S)-**136**.

iii) (R,S)-136: In Anlehnung an eine Vorschrift von [119] wurde 4-*tert*-Butylbenzaldehyd (4.05 g, 25 mmol) in (R,S)-**136** (950 mg, 19.7%) übergeführt, das sich im R_f -Wert und im ^1H -NMR-Spektrum nicht von (-)-**136** unterschied.

(+)-(R)-(1-Hydroxyamino-2-methylpropyl)phosphosäure((+)-152).

Gemäss der allgemeinen Vorschrift (IIA): Nitron **102** (548 mg, 1.66 mmol), CH_2Cl_2 (8.3 ml), C_6H_6 (8.3 ml), $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ (1 ml, 3.2 mol), -50°C , 70% HClO_4 (40 mg, 0.28 mmol), 10 Min. Ein Teil (12 ml, 1.11 mmol) der rohen N-Hydroxyaminophosphonsäure wurde mit H_2O (3 ml) gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in 2M NaOH gelöst, mit 2M HCl angesäuert ($\text{pH} \sim 1$) und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Die Kristalle wurden abfiltriert, gewaschen (2x 2 ml H_2O , 2x 2 ml MeOH, 2x 2 ml CH_2Cl_2) und getrocknet (+)-(R)-**152** (145.5 mg, 77.7%). Der Rest (6 ml, 0.55 mmol) des rohen **152** wurde in (-)-(R)-**81** übergeführt (siehe unten).

Smp. Zers. oberhalb 175°C ; R_f (A): 0.33; $[\alpha]_D(25) = +26.7^\circ$ ($c = 1.2$, 1M NaOH).

IR (KBr): 3510m (br.), 3200-2000s, 1604s, 1510m, 1478m, 1460m, 1440m, 1393m, 1350w, 1291w, 1228s, 1205s, 1169s, 1146s, 1108s, 1000s (br.), 950s, 833m, 805w (br.), 756m, 643m.

^1H -NMR ($\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$): 2.69 (dd, $J=5.1$, $J(\text{H,P})=12.0$, H-C(1)); 2.14-2.00 (m, H-C(2)); 1.11 (d, $J=6.9$, CH_3); 1.01 (d, $J=6.9$, CH_3).

^{13}C -NMR: 68.0 (dd, $J(\text{C,P})=127.8$); 28.4 (d); 22.6 (dq, $J(\text{C,P})=8.0$); 19.6 (dq, $J(\text{C,P})=4.8$).

^{31}P -NMR ($\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$): 18.8.

$\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{P}$ (169.12):

Ber. C 28.41, H 7.15, N 8.28, P 18.32

Gef. C 28.46, H 7.40, N 8.48, P 18.32.

(-)-(R)- und (+)-(S)-(1-Amino-2-methylpropyl)phosphonsäure ((-)- und (+)-81).

(-)-(R)-81: Gemäss der allg. Vorschrift (IIA) wurde rohes (+)-(R)-**152** (0.55 mmol) in (-)-(R)-**81** (60.4 mg, 71%) übergeführt. $[\alpha]_D(25) = -2.1^\circ$ ($c = 1.6$, H_2O).

Anal. Daten wie von (+)-(S)-**81**.

(+)-(S)-81: Gemäss der allg. Vorschrift (IIB): $ZnCl_2$ (0.8 mg, $5.9 \mu mol$) und **102** (272 mg, 0.826 mmol) in C_6H_6 (5 ml) wurden für 5 Min rückflusiert. $P(OSiMe_3)_3$ (0.5 ml, 1.6 mmol, nach 16 Std weitere 0.1 ml) wurden bei RT zugegeben. Nach 40 Std wurde das Reaktionsgemisch in (+)-(R)-**81** (108 mg, 85.4%) übergeführt. $[\alpha]_D(25) = +0.74^\circ$ ($c = 1.8$, H_2O).

11. (+)-(S)-[1-Amino-2-hydroxyethyl]phosphosäure (+)-106).

Siehe *Tabelle 8*, S. 131.

(+)-(R)-(1-Hydroxyamino-3-methylthiopropyl)phosphonsäure ((+)-153).

Gemäss der allg. Vorschrift (IIB): Nitron **103** (478 mg, 1.39 mmol), 13 mM $Zn(OTf)_2/THF$ Lösung (8.4 ml), $-40^\circ C$, $P(OSiMe_3)_3$ (0.6 ml, 1.8 mmol). Das Rohprodukt wurde in 1M HCl MeOH (2 ml) aufgenommen, für 2 Std bei RT und für 16 Std bei $+4^\circ C$ belassen. Die Kristalle wurden abfiltriert, gewaschen (2×1.5 ml, 2×1.5 ml H_2O , 2×1.5 ml MeOH/ CH_2Cl_2) und getrocknet (10^{-6} Torr). Es resultierten 32 mg (11.3%) anal. reines (+)-(R)-**153**. Filtrat und Waschlaugen wurden eingengt und mit H_2O (10 ml) versehen. Der sich bildende Niederschlag wurde abfiltriert und, wie beschrieben, gewaschen. Die Wiederholung dieses Vorgehens gab weiteres **153** (Total 198 mg, 71.4%).

Smp. $185^\circ C$ (rasches Erwärmen, Zers.); R_f (A) 0.9 (Zers.); $[\alpha]_D(25) = +0.8^\circ$ ($c = 1.1$, 1M NaOH).

IR (KBr): 3430m (v. br.), 3200-2000m, 1613s, 1512m, 1445m, 1433m, 1260m, 1218s, 1198s, 1155m, 1113s, 1081s, 1045s, 875w, 726w, 705w, 630m.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): 2.95 (ddd, $J=8.2, 4.8, J(\text{H,P})=12.9$, H-C(1), Einstrahlen bei 2.7 ppm gab ein d, $J=12.9$); 2.8-2.6 (m, 2 H-C(3)); 2.14 (s, CH_3); 2.1-1.9 (m, 2 H-C(2)).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): 60.5 (dd, $J(\text{C,P})=132.7$); 32.0 (dt, $J(\text{C,P})=9.4$); 28.0 (t); 14.9 (q).

$^{31}\text{P-NMR}$: 17.1.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{PS}$ (201.18):	Ber. C 23.88, H 6.01, N 6.96, P 15.40
	Gef. C 23.84, H 6.25, N 6.85, P 15.21.

(-)-(R)- und (+)-(S)-(1-Amino-3-methylthiopropyl)phosphonsäure ((-)- und (+)-137).

i) Aus Nitron 103: Siehe *Tabelle 9*, S. 131.

Daten von (-)-(R)-137: Smp. ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$) 265-266°C (Zers.); R_f (A) 0.42; $[\alpha]_{\text{D}}(25) = -11.5^\circ$ ($c = 1.1$, H_2O).

IR (KBr): 3420m (v. br.), 3250-2500s, 2500-1900m, 1650m, 1605m, 1538s, 1450w, 1435w, 1423w, 1322w, 1273w, 1250m (br.), 1183s, 1135m, 1090w (br.), 1030s, 1006s, 951s, 929s, 880w, 682m, 652w.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 3.27 (ddd, $J=5.3, 8.4, J(\text{H,P})=13.6$, H-C(1), Einstrahlen bei 1.9 ppm gab ein d, $J=13.6$); 2.7-2.5 (m, 2 H-C(2)); 2.2-1.8 (m, 2 H-C(3)), 1.97 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): 49.1 (dd, $J(\text{C,P})=142.3$); 30.7 (dt, $J(\text{C,P})=9.8$); 28.6 (t); 14.8 (q).

$^{31}\text{P-NMR}$: 13.5.

$\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{PS}$ (185.12):	Ber. C 25.94, H 6.53, N 7.56, P 16.73
	Gef. C 25.70, H 6.70, N 7.35, P 16.44.

ii) Aus der N-Hydroxyaminophosphonsäure 153: (+)-**153** (56.2 mg, 0.28 mmol, $[\alpha]_D(25) = +0.8$) wurde in 1M HCl (5ml)/MeOH (3ml) für 18 Std hydriert. Chromatographie (H₂O) auf Dowex 50 (H⁺) und Lyophilisation gab 44.9 mg (87.8%) von (-)-**137**. $[\alpha]_D(25) = -17.2^\circ$ (c = 1.1, H₂O); $[\alpha]_D(20) = 30.5^\circ$ (c = 1.1, 0.25M NaOH).

Tabelle 8: Reaktionsbedingungen der Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron **101** (340 mg, 834 μ mol, siehe allgemeine Vorschriften IIA und IIB) und die Ausbeute und der spezifische Drehwert des resultierenden Phosphaserins **106**.

Katalysator	Lösungsmittel (5 ml)	Temp.	Zeit	Ausbeute an 106	$[\alpha]_D(25)$ von 106
$HClO_4$ (40 mg, 280 μ mol)	C_6H_6/CH_2Cl_2 (1:1)	-50°C	10 Min	82%	+9.0° (H_2O , c=1.5)
$ZnCl_2$ (1.4 mg, 10 μ mol)	C_6H_6	RT	20 Min	90%	+26.3° (H_2O , c=1.1)
$ZnCl_2$ (114 mg, 836 μ mol)	C_6H_6	RT	20 Min	89%	+0.5° (H_2O , c=1.5)
---	C_6H_6	RT	90 Std	73%	+19.8° (H_2O , c=1.1)
$Zn(OTf)_2$ (303 mg, 836 μ mol)	THF	-40°C	20 Min	83%	-5.1° (H_2O , c=1.2)

Tabelle 9: Reaktionsbedingungen der Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an das Nitron **103** (340 mg, 834 μ mol, siehe allgemeine Vorschriften IIA und IIB) und die Ausbeute und der spezifische Drehwert des resultierenden Phosphamethionins **137**.

Nitron 103	Katalysator	Lösungsmittel	Temp.	Zeit	137	$[\alpha]_D(25)$ von 137
102 mg (292 μ mol)	$HClO_4$ (40 mg, 280 μ mol)	C_6H_6/CH_2Cl_2 (4 ml)	-70°C	10 Min	56%	-11.5° (H_2O , c=1.0)
144 mg (413 μ mol)	$ZnCl_2$ (0.6 mg, 4.4 μ mol)	C_6H_6 (2.5 ml)	RT	2 Std	85%	+14.6° (H_2O , c=1.1)
144 mg (413 μ mol)	$ZnCl_2$ (56 mg, 413 μ mol)	C_6H_6 (2.5 ml)	RT	15 Min	77%	-10.1° (H_2O , c=1.1)
871 mg (2.49 μ mol)	13 mM $Zn(OTf)_2$ /THF Lösung (15ml)		-40°C	1 Std	77%	-20.1° (H_2O , c=1.1)

5 Bestimmung der Enantiomerenreinheit von α -Aminophosphonsäuren.

Allgemeine Vorschrift (III) für die Synthese von (1-Naphthyl-carbamido)phosphonsäuredimethylester.

Die Aminophosphonsäure (0.1 mmol) wurde bei RT mit Py (1 ml) und Me_3SiCl (0.12 ml, 1.0 mmol) versehen. Nach 30-60 Min wurde zum klaren Reaktionsgemisch CH_2Cl_2 (2 ml) gegeben, auf -25°C gekühlt und 1-Naphthoylchlorid (0.15 ml, 1.2 mmol) zugetropft. Nach 2 Std wurde MeOH (1 ml) zur Suspension gegeben und es bildete sich eine klare Lösung, die nach 30 Min in kalte 2M HCl (15 ml) gegossen und dann mit CH_2Cl_2 (8x25 ml) extrahiert wurde. Die org. Phase wurde auf ca. 10 ml eingengt, MeOH (2 ml) wurde zugegeben und das Gemisch mit CH_2N_2 (in Et_2O) versehen. Der Überschuss an CH_2N_2 im Reaktionsgemisch wurde mit AcOH zerstört. Einengen, trocknen (HV) und FC gab die Produkte.

R,S)-, (-)-(R)- und (+)-(S)-[1-(1-Naphthylcarb-amido)-2-methylpropyl]phosphonsäuredimethylester ((R,S)-, (-)- und (+)-142).

i) **(R,S)-142**: Gemäss der allg. Vorschrift (III): (R,S)-**81** (75 mg, 0.49 mmol), Py (2 ml), Me_3SiCl (0.4 ml, 2.7 mmol); 1-Naphthoylchlorid (0.3 ml, 2.4 mmol). FC (SiO_2 , B 1:1) gab (R,S)-**142** (146 mg, 89%). Für die Elementaranalyse, Smp. und UV wurde eine Probe aus CH_2Cl_2 /Cyclohexan umkristallisiert.

Smp. 123°C ; R_f (B 1:1) 0.23. HPLC (DNBPG-Säule, Hexan/iPrOH 4:1, 290 nm, 1.5 ml/Min): (R)-**142** 12.33 Min (100.0), (S)-**142** 15.29 Min (100.4), UV (Cyclohexan): 224 (53370).

IR (KBr): 3430w (v. br.), 3215m, 3200m, 3060w, 3015w, 2970w, 2955m, 2925w, 2900w, 2875w, 2850w, 1658s, 1622w, 1592w, 1580w, 1535s, 1465w, 1448w, 1390w, 1371w, 1309m, 1282w, 1253w, 1222s, 1188w, 1158w, 1145w, 1100w, 1043s, 1013s, 898w, 869w, 837m, 818w, 808w.

$^1\text{H-NMR}$: 8.33-8.28 (m, 1 H); 7.98-7.87 (m, 2 H); 7.66-7.45 (m, 4 H); 6.24 (br. d, $J=10$, NH); 4.47(ddd, $J=10.5$, 4.5, $J(\text{H,P})=18.0$, H-C(1)); 3.86 (d, $J(\text{H,P})=10.6$, OCH_3); 3.81

(d, $J(H,P)=10.4$, OCH_3); 2.39-2.33 (m, $H-C(2)$); 1.17 (dd, $J=6.8$, $J(H,P)=1.0$, CH_3); 1.11 (d, $J=6.9$, CH_3).

^{13}C -NMR: 169.2 (d, $J(C,P)=5.2$); 134.0 (s); 133.7 (s); 130.9 (d); 130.2 (s); 128.3 (d); 127.2 (d); 126.5 (d); 124.9 (d); 124.6 (d); 52.95 (dq, $J(C,P)=6.4$); 52.77 (dq, $J(C,P)=7.1$); 50.1 (dd, $J(C,P)=151.7$); 29.0 (dd, $J(C,P)=3.4$); 20.6 (dq, $J(C,P)=12.0$); 18.2 (dq, $J(C,P)=5.0$).

^{31}P -NMR: 27.4.

$C_{17}H_{22}NO_4P$ (335.34):

Ber. C 60.89, H 6.61, N 4.18, P 9.24

Gef. C 61.14, H 6.50, N 3.90, P 9.50.

ii) **(-)-(R)-142**: Gemäss der allg. Vorschrift (III): nicht kristallisiertes **(-)-(R)-81** (15 mg, 0.1 mmol, $[\alpha]_D(25) = -2.1^\circ$) gab **(-)-(R)-142** (21 mg, 62.6%). $[\alpha]_D(25) = -26.1^\circ$ ($c = 0.7$, $CHCl_3$). HPLC (Bedingungen wie für **(R,S)-142**): **(R)-142**: 14.4 Min (42.3); **(S)-142**: 19.7 Min (1.00)

Auf gleiche Weise wurde aus zweimal umkristallisiertem **(H₂O/EtOH) (-)-(R)-81 (-)-(R)-142** erhalten, das nur ein Signal (13.2 Min) im HPLC-Chromatogramm aufwies.

iii) **(+)-(S)-142**: Gemäss der allg. Vorschrift (III): nicht kristallisiertes **(+)-(S)-81** (15 mg, 0.1 mmol, $[\alpha]_D(25) = +0.74^\circ$) gab **(+)-(S)-142** (19 mg, 56.6%). HPLC (Bedingungen wie für **(R,S)-142**): **(R)-142**: 18.6 Min (1.00); **(S)-142**: 23.4 Min (2.56).

(R,S)-, (-)-(S)- und (+)-(R)-[1-(1-Naphthylcarbamido)-phenylmethyl]-phosphonsäuredimethylester ((R,S)-, (-)- und (+)-143).

i) **(R,S)-143**: Gemäss der allg. Vorschrift (III): **(R,S)-76** (77 mg, 0.41 mmol), Py (2 ml), Me_3SiCl (0.5 ml, 0.4 mmol); 1-Naphthoylchlorid (0.4 ml, 2.7 mmol). FC (SiO_2 , B 1:1) gab **(R,S)-143** (120 mg, 78.9%). Für Elementaranalyse, Smp. und UV wurde eine Probe aus CH_2Cl_2 /Cyclohexan kristallisiert.

Smp. 185.5-186.5°C; R_f (B 2:1) 0.25; HPLC (DNBPG-Säule, Hexan/iPrOH/MeOH 16:3:1, 290 nm, 1 ml/Min): **(R)-143**: 20.5 Min (100.0), **(S)-143**: 23.1 Min (100.8); UV (Cyclohexan): 223 (55270).

IR (KBr): 3600-3200w, 3255s, 3170w, 3080w, 3070-3010w, 2958m, 2852w, 1955w br., 1895w br., 1820w br., 1650s, 1672w, 1593w, 1575w, 1530s br., 1500m, 1455m br., 1352w, 1335w, 1294m, 1253m, 1236s, 1212m, 1194m, 1182m, 1150m, 1065s, 1038s, 922w, 896w, 867w, 833m, 820w, 810w, 788s, 767m, 751m, 742m, 700s.

$^1\text{H-NMR}$: 8.27-8.22 (m, 1 H); 7.96-7.85 (m, 2 H); 7.68-7.35 (m, 9 H); 7.07 (br. dd, $J \sim 9$, $J(\text{H,P}) \sim 3$, NH); 5.88 (dd, $J = 9.6$, $J(\text{H,P}) = 20.8$, H-C(1)); 3.79 (d, $J(\text{H,P}) = 10.8$, CH_3); 3.56 (d, $J(\text{H,P}) = 10.7$, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 168.6 (d, $J(\text{C,P}) = 6.9$); 134.8 (s); 133.6 (s); 130.8 (d); 130.2 (s); 128.8 (d); 128.2 (d); 128.1 (d); 127.1 (d); 126.3 (d); 125.33 (d); 125.25 (d); 124.5 (d); 53.7 (dq, $J(\text{C,P}) = 6.5$); 53.3 (dq, $J(\text{C,P}) = 6.8$); 50.1 (dd, $J(\text{C,P}) = 154.4$).

$^{31}\text{P-NMR}$: 24.3.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ (369.36):

Ber. C 65.04, H 5.45, N 3.79, P 8.39

Gef. C 64.97, H 5.71, N 3.95, P 8.50.

ii) **(-)-(S)-143**: Gemäss der allg. Vorschrift (III): nicht kristallisiertes **(-)-(S)-76** (18.7 mg, 0.1 mmol, $[\alpha]_{\text{D}}(20) = -11.2^\circ$) gab **(-)-143** (21.4 mg, 57.9%). $[\alpha]_{\text{D}}(20) = -8.9^\circ$ (c = 1.4, CHCl_3). HPLC (Bedingungen wie für **(R,S)-143**): **(R)-143**: 15.1 Min (1.00.); **(S)-143**: 16.7 Min (4.15).

iii) **(+)-(R)-143**: Gemäss der allg. Vorschrift (III): kristallisiertes **(+)-(R)-76** (18.7 mg, 0.1 mmol, $[\alpha]_{\text{D}}(20) = +17.4^\circ$ (c = 1.3, 1M NaOH)) gab **(+)-(R)-143** (23 mg, 68.5%). HPLC (Bedingungen wie für **(R,S)-143**): **(R)-143**: 16.9 Min (17.5); **(S)-143**: 19.2 Min (1.00).

Auf gleiche Weise wurde aus nicht kristallisiertem **(+)-(R)-76** ($[\alpha]_{\text{D}}(20) = +18.1^\circ$) **(+)-(R)-143** (71%) erhalten. HPLC: **(R)-143**: 19.3 Min (68.0); **(S)-143**: 22.7 Min (1.00).

Aus zweimal umkristallisierten ($\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$) **(+)-(R)-76** ($[\alpha]_{\text{D}}(20) = +19.5^\circ$) wurde **(+)-(R)-143** erhalten, das nur ein einziges Signal (19.2 Min) im HPLC-Chromatogramm aufwies.

(R,S)-, **(-)-(S)-**, und **(+)-(R)-[1-(1-Naphthylcarbamido)-(4-tert-butylphenyl)methyl]phosphonsäuredimethylester ((R,S)-, (-)- und (+)-144)**.

i) **(R,S)-144**: Gemäss der allg. Vorschrift (III): **(R,S)-136** (24.3 mg, 0.1 mmol) gab

nach Chromatographie (SiO₂, B 2:1) (R,S)-**144** (34.5 mg, 81%). Für die Elementaranalyse, Smp. und UV wurde eine Probe aus CH₂Cl₂/Cyclohexan kristallisiert.

Smp. 166-167°C; R_f (Hexan/AcOEt/MeOH 20:20:1) 0.25; HPLC (DNBPG-Säule, Hexan/iPrOH 4:1, 290 nm, 1.5 ml/Min): (R)-**144**: 11.5 Min (100.0), (S)-**144**: 15.60 Min (100.3); UV (Cyclohexan): 223 (59740).

IR (KBr): 3600-3200w, 3230m, 3070-3010w, 2960m, 2925m, 2850w, 1655s, 1623w, 1592w, 1580w, 1531s, 1515m, 1460w, 1445w, 1365w, 1329w, 1310m, 1249m, 1223s, 1207m, 1185w, 1150w, 1110w, 1045s, 1020s, 906w, 807w, 853m, 840m, 832m, 825m, 818m, 810m.

¹H-NMR: 8.30-8.25 (m, 1 H); 7.95-7.82 (m, 2 H); 7.67-7.39 (m, 8 H); 7.05 (dd, J=9.7, J(H,P)=3.5, NH); 5.88 (dd, J=9.8, J(H,P)=20.4, H-C(1)), 3.80 (d, J(H,P)=10.8, OCH₃); 3.57 (d, J(H,P)=10.6, OCH₃); 1.32 (s, 3 CH₃).

¹³C-NMR: 168.5 (d, J(C,P)=5.0); 151.4 (d, J(C,P)=2.6); 133.7 (s); 133.5 (s); 131.4 (s); 131.0 (d); 130.2 (s); 128.3 (d); 127.8 (d); 127.7 (d); 127.2 (d); 126.5 (d); 125.9 (dd, J(C,P)=1.7); 125.3 (dd, J(C,P)=1.9); 124.6 (d); 53.9 (dq, J(C,P)=6.7); 53.5 (dq, J(C,P)=7.2); 49.6 (dd, J(C,P)=154.4); 37.3 (s); 31.3 (q).

C₂₄H₂₈NO₄P·C₆H₁₂ (509.63): Ber. C 70.70, H 7.91, N 2.75, P 6.08

Gef. C 70.41, H 7.69, N 2.76, P 5.81.

ii) (-)-(S)-144: Gemäss der allg. Vorschrift (III): nicht kristallisiertes (-)-(S)-**136** (45 mg, 104 μmol, [α]_D(25) = -6.1°) gab nach Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt/MeOH 20:20:1) (-)-(S)-**144** (34 mg, 77.1%). [α]_D(25) = -11.8° (c = 1.6, CHCl₃). HPLC (Bedingungen wie für (R,S)-**144**): (R)-**144**: 14.6 Min (1.00); (S)-**144**: 19.2 Min (6.90).

iii) (+)-(R)-144: Gemäss der allg. Vorschrift (III): nicht kristallisiertes (+)-(R)-**136** (45 mg, 104 μmol, [α]_D(25) = +8.4°) gab (+)-(R)-**144** (32.4 mg, 73.5%). [α]_D(25) = +14.4° (c = 2.5, CHCl₃). HPLC (Bedingungen wie für (R,S)-**144**): (R)-**144**: 14.5 Min (20.2); (S)-**144**: 21.8 (1.00).

Auf gleiche Weise wurde rohes (R)-**136** (siehe **136**, ii) in (R)-**144** übergeführt. HPLC: (R)-**144**: 12.9 Min (19.6); (S)-**144**: 19.5 Min (1.00).

Aus zweimal umkristallisiertem (AcOH/EtOH) (R)-**136** resultierte (+)-(R)-**144**, das nur ein einziges Signal (12.2 Min) im HPLC-Chromatogramm aufwies.

(R,S)-, (-)-(R)- und (+)-(S)-[1-(1-Naphthylcarbamido)-3-methylthiopropyl]phosphonsäuredimethylester ((R,S)-, (-)-, und (+)-145).

i) **(-)-(R)-145**: Gemäss der allg. Vorschrift (III): **(-)-(R)-137** (95 mg, 0.51 mmol, $[\alpha]_D^{25} = -20.1^\circ$, nicht kristallisiert), Py (2 ml), Me_3SiCl (0.5 ml, 4 mmol); CH_2Cl_2 (5 ml), 1-Naphthoylchlorid (0.6 ml, 4 mmol). FC (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) gab **(-)-(R)-145** (143 mg, 75.9%) als ein Öl.

R_f (AcOEt) 0.29; HPLC (Bedingungen wie für **(R,S)-145**): **(R)-145**: 11.4 Min (8.30); **(S)-145**: 13.1 Min (1.00); $[\alpha]_D^{25} = -39.5^\circ$ ($c = 1.6$, CHCl_3).

IR: 3420m, 3230w (br.), 3040w, 2990s, 2950m, 2917m, 2850w, 1662s, 1621w, 1591w, 1578w, 1492s, 1442m, 1392w, 1341w, 1312m, 1292s, 1148m, 1040s (br.), 957w, 895w (br.).

$^1\text{H-NMR}$: 8.33-8.28 (m, 1 H); 7.96-7.85 (m, 2 H); 7.65-7.42(m, 4 H); 6.56 (br. d, $J \sim 9.8$, NH, kein Austausch mit D_2O); 4.95 (ddt, $J = 10, 10, 4$, $J(\text{H,P}) = 16$, $\text{H-C}(1)$); 3.84 (d, $J(\text{H,P}) = 10.7$, OCH_3); 3.78 (d, $J(\text{H,P}) = 10.7$, OCH_3); 2.9-2.6 (m, 2 $\text{H-C}(3)$); 2.4-1.9 (m, 2 $\text{H-C}(2)$); 2.14 (s, SCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 169.1 (d, $J(\text{C,P}) = 4.2$); 133.6 (s); 133.5 (s); 130.9 (d); 130.1 (s); 128.3 (d); 127.2 (d); 126.4 (d); 125.1 (d); 53.20(dq, $J(\text{C,P}) = 7.1$); 53.15 (dq, $J(\text{C,P}) = 6.0$); 44.4 (dd, $J(\text{C,P}) = 155.6$); 30.6 (dt, $J(\text{C,P}) = 14.4$); 29.4 (dt, $J(\text{C,P}) = 3.1$); 40.2 (q).

$^{31}\text{P-NMR}$: 27.2.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{PS}$ (367.40):

Ber. C 55.58, H 6.04, N 3.81, P 8.43

Gef. C 55.50, H 5.98, N 3.61, P 8.25.

Auf gleiche Weise wurde nicht kristallisiertes **(-)-(R)-137** (5 mg, 27 μmol , $[\alpha]_D^{25} = -10.1^\circ$) in **(-)-(R)-145** (6.5 mg, 65%) überführt. HPLC (Bedingungen wie für **(R,S)-145**): **(R)-145**: 10.5 Min (3.06); **(S)-145**: 11.9 Min (1.00).

(R)-137 ($[\alpha]_D^{25} = -17.2^\circ$) gab **(R)-145**. HPLC: **(R)-145**: 15.4 Min (7.59); **(S)-145**: 17.9 Min (1.00).

ii) **(+)-(S)-145**: Gemäss der allg. Vorschrift (III). Nicht kristallisiertes **(+)-(S)-137** (53 mg, 0.286 mmol, $[\alpha]_D^{25} = +14.6^\circ$) gab **(+)-(S)-145** (90 mg, 85.7%). HPLC

(Bedingungen wie für (R,S)-**145**): (R)-**145**: 11.2 Min (1.00); (S)-**145**: 13.6 Min (4.1).

iii) (R,S)-**145**: Gemäss der allg. Vorschrift (III): (R,S)-**137** (187.1 mg, 1 mmol) gab (R,S)-**145** (310 mg, 84.4%).

HPLC (DNBPG-Säule, Hexan/i-PrOH/MeOH 16:4:1, 290 nm, 1 ml/Min): (R)-**145**: 16.9 Min (101.4); (S)-**145**: 18.9 Min (100.0).

IR, ¹H- und ¹³C-NMR von (R,S)-**145** wie für (-)-(R)-**145** beschrieben.

(R,S)-[1-Acetamido-phenylmethyl]phosphonsäuredimethylester (138)

Wie für **140** beschrieben wurde (R,S)-**76** (100mg, 0.53 mmol) acyliert (90 Min) und dann mit CH₂N₂ behandelt. Nach FC (SiO₂, AcOEt/MeOH 19:1) resultierte (R,S)-**138** (57 mg, 41.8%).

Smp. (Benzol/Hexan) 138-139.5°C; R_f (AcOEt/MeOH 19:1) 0.17; HPLC (DNBPG-Säule, Hexan/Et₂O/t-BuOMe/MeOH 8:5.5:5.5:1, 250 nm, 2 ml/Min): (R)-**138**: 9.59 Min (1.00), (S)-**138**: 8.78 Min (1.03).

IR: 3430w, 3270w, 3200w, 3090w, 3060w, 3035w, 2875m, 2835w, 1678s, 1600s, 1585s, 1540m, 1533m, 1492s, 1450m, 1359m, 1340w, 1282w, 1110w, 1098w, 1040s (br.), 915w, 860w, 835m.

¹H-NMR: 7.5-7.3 (m, Ph); 7.12 (br. d, J=10, NH); 5.59 (dd, J=10, J(H,P)=21, H-C(1)); 3.81 (d, J(H,P)=10.8, OCH₃); 3.46 (d, J(H,P)=10.5, OCH₃); 2.03 (d, J(H,P)=0.8, Ac).

C₁₁H₁₆NO₄P (257.23): Ber. C 51.36, H 6.27, N 5.45, P 12.04
 Gef. C 51.64, H 6.32, N 5.30, P 11.94.

(R,S)-[1-Acetamido-(4-tert-butylphenyl)methyl]phosphonsäuredimethylester (139).

Wie für **140** beschrieben wurde (R,S)-**136** (100 mg, 0.47 mmol) in (R,S)-**139** übergeführt. Nach FC(SiO₂, AcOEt/MeOH 24:1) resultierten 75 mg (57%) von **139**.

R_f (AcOEt/MeOH 24:1) 0.23.

IR: 3430w, 3270w (br.), 3200w, 3100-3030w, 2960s, 2905w, 2870w, 2855w, 1675s (br.), 1500s (br.), 1368m, 1328w, 1282m, 1123w, 1110m, 1090m, 1050s (br).

¹H-NMR: 7.38 (s, C₆H₄); 6.95 (br. d, J=10, NH); 5.57 (dd, J=9.7, J(H,P)=20.5, H-C(1)); 3.80 (d, J(H,P)=10.8, OCH₃); 3.47 (d, J(H,P)=10.6, OCH₃); 2.02 (d, J(H,P)=0.7, OAc); 1.30 (s, 3 CH₃).

¹³C-NMR: 169.6 (d, J(C,P)=7.3); 150.8 (d, J(C,P)=2.9); 129.2 (d, J(C,P)=9.2); 127.8 (dd, J(C,P)=6.0); 125.3 (d, J(C,P)=1.5); 53.5 (dq, J(C,P)=7.2); 53.4 (d, J(C,P)=7.2); 49.0 (d, J(C,P)=155.6); 34.4 (s); 31.2 (q); 22.6 (q).

(R,S)-[1-Acetamido-2-methylpropyl]phosphonsäuredibenzylester (140).

Eine Suspension von (R,S)-**81** (100 mg, 0.65 mmol) in Ac₂O (2 ml) wurde mit 70% HClO₄ (60 mg, 0.42 mmol) für 5 Min auf 100°C erwärmt. Das überschüssige Ac₂O wurde am HV abgezogen. Das erhaltene braune Öl wurde in Et₂O (3 ml) gelöst und mit MeOH (0.1 ml) und PhCHN₂ [176] (in Et₂O) versehen. Übliches Aufarbeiten und Chromatographie (AcOEt/Hexan 17:3) auf Kieselgel gab (R,S)-**140** (114 mg, 46.3%).

Smp. 92.5-93.0 °C; R_f (AcOEt/Hexan/MeOH 10:10:10) 0.24.

IR (KBr): 3600-3300w, 3300m, 3275s, 3205m, 3060m (br.), 2965m, 2932m, 2890w, 2872m, 1960w (br.), 1880w (br.), 1820w (br.), 1672s, 1540m (br.), 1499m, 1455m, 1389m, 1369m, 1336w, 1297m, 1239s, 1223s, 1182w, 1146w, 1099m, 1081m, 1057s, 1038s, 1025s, 1010s, 1000s, 963m, 929m, 910m, 865m, 857m, 815m (br.), 781m, 735s, 701m, 695s, 609s.

¹H-NMR: 7.33 (br. s, Ph); 5.83 (br. d, J=10.5, NH); 5.09-4.89 (m, CH₂Ph); 4.51 (ddd, J=4.4, 10.4, J(H,P)= 18.6, H-C(1)); 2.26-2.14 (m, H-C(2)); 1.94 (d, J(H,P)= 1, Ac); 1.00 (d, J= 6.84, 3 H-C(3)); 0.98 (dd, J=6.78, J(H,P)= 1.4, 3 H-C(4)).

¹³C-NMR: 170.3 (d, J(C,P)=6.0); 136.0 (d, J(C,P)=5.9); 135.7 (d, J(C,P)=6.0); 128.4 (d); 128.3 (d); 128.1 (d); 127.7 (d); 127.5 (d); 67.8 (dt, J(C,P)=7.0); 67.3 (dt,

$J(\text{C,P})=7.0$); 50.0 (dd, $J(\text{C,P})=152.5$); 28.8 (dd, $J(\text{C,P})=4.1$); 22.5 (q); 20.2 (dq, $J(\text{C,P})=11.7$); 18.1 (dq, $J(\text{C,P})=5.8$).

^{31}P -NMR: 26.0.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$ (377.42):

Ber. C 63.99, H 6.98, N 3.73, P 8.25

Gef. C 63.78, H 7.14, N 3.61, P 8.06.

(R,S)-[1-Benzamido-2-methylpropyl]phosphonsäuredimethylester (141).

Gemäss der allg. Vorschrift (III): (R,S)-**81** (153.1 mg, 1 mmol), Py (5 mmol), $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ (1 ml, 8 mmol), Benzoylchlorid (1 ml, 8.6 mmol). Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel chromatographiert (AcOEt/MeOH 99:1) und es resultierten 277 mg (97.2%) von (R,S)-**141**.

Smp. 132-133°C; R_f (AcOEt/MeOH 99:1) 0.28.

IR(KBr): 3450w (v. br.), 3270m, 3058w, 3030w, 3000w, 2968m, 2920w, 2870w, 2847w, 1650s, 1602w, 1579m, 1548s (br.), 1498m, 1470m, 1452m, 1386w, 1367w, 1351w, 1333m, 1315sw, 1251s, 1193m, 1185m, 1166w, 1151w, 1135w, 1101w, 1056s, 1040s, 1029s, 938w, 889w, 863m, 828s, 804w, 784w, 746m, 701s, 672w, 666w.

^1H -NMR: 7.85-7.79 (m, 2 H, Ph); 7.55-7.42 (m, 3 H, Ph); 6.39 (ca. d, $J=10.4$, NH); 4.66 (ddd, $J=4.5$, 10.4; $J(\text{C,P})=18.1$, H-C(1)); 3.81 (d, $J(\text{C,P})=9.5$, OCH_3); 3.76 (d, $J(\text{C,P})=9.3$, OCH_3); 2.35-2.29 (m, H-C(2)); 1.10 (d, $J=6.8$, 3 H-C(3)); 1.08 (dd, $J=6.7$, $J(\text{C,P})=1.3$, 3 H-C(4)).

^{13}C -NMR: 167.2 (s); 133.9 (s); 131.8 (d); 128.6 (d); 127.1 (d); 53.0 (dd, $J(\text{C,P})=7.2$); 52.8 (dd, $J(\text{C,P})=6.7$); 50.1 (dd, $J(\text{C,P})=152.3$); 29.1 (dd, $J(\text{C,P})=3.5$); 20.4 (dd, $J(\text{C,P})=11.9$); 18.1 (dd, $J(\text{C,P})=5.0$).

^{31}P -NMR: 27.4.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ (285.28):

Ber. C 54.73, H 7.07, N 4.91, P 10.86

Gef. C 54.98, H 7.14, N 4.97, P 10.71.

6 Synthese von N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-pseudo- β -L-gulofuranosyl)phenylmethan-imin N-oxid (180).

3,4:5,6-Di-O-Isopropyliden- β -D-manno-2-heptulofuranosyl)phosphonsäurediethylester (159).

Eine Lösung von n-Butyllithium in Hexan (61 ml, ca 1.6 M) wurde bei -70°C zu einer Lösung von $\text{CH}_3\text{PO}_3\text{Et}_2$ (17.8 g, 117 mmol) in THF (420 ml) gegeben und dann bei -50°C für 30 Min gerührt. Darauf wurde eine Lösung von **158** (21.35 g, 87.7 mmol) in THF (120 ml) zugetropft. Nach 15 Min wurde ges. NH_4Cl (60 ml) zugegeben (pH 7-8) und der Grossteil des THF wurde abgezogen. Die erhaltene Lösung wurde mit H_2O (150 ml) versehen und mit CH_2Cl_2 (6x 100 ml) extrahiert. Normales Aufarbeiten und Filtration durch Kieselgel ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 4:1) gab **159** (25.1 g, 74%).

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): 0.71.

$[\alpha]_D(25) = +7.6^{\circ}$ ($c=1.2$, CHCl_3).

IR (CHCl_3): 3370w, 2990s, 2940m, 2910m, 2460w, 1475w, 1440m, 1382s, 1373s, 1339w, 1322w, 1160s, 1099m, 1070-1020s, 1002s, 1118s, 930w, 890s, 868s.

$^1\text{H-NMR}$: 5.62 (s, OH); 4.84 (ddd, $J=5.8$, 3.8, $J(\text{C},\text{P})=1.3$, H-C(4)); 4.47 (d, $J=5.8$, H-C(3)); 4.37 (ddd, $J=7.6$, 6.2, 4.9 H-C(6)); 4.22-4.08 (m, H-C(5), 4H- POCH_2); 4.04 (dd, $J=8.4$, 6.3, H-C(7)); 3.99 (dd, $J=8.4$, 4.9, H'-C(7)); 2.39 (dd, $J=15.4$, $J(\text{C},\text{P})=17.6$, H-C(1)); 2.20 (dd, $J=15.5$, $J(\text{C},\text{P})=18.2$, H'-C(1)); 1.46 (s, CH_3); 1.43 (s, CH_3); 1.37 (s, CH_3); 1.33 (dt, $J=7.1$, $J(\text{C},\text{P})=3.7$, 2x POCH_2CH_3); 1.32 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 112.8 (s); 109.1 (s); 103.6 (d, $J(\text{C},\text{P})=7.6$); 85.9 (dd, $J(\text{C},\text{P})=10.8$); 80.2 (d); 79.5 (d); 77.6 (d); 73.0 (d); 66.7 (t); 62.8 (dt, $J(\text{C},\text{P})=5.9$); 61.6 (dt, $J(\text{C},\text{P})=6.7$); 30.9 (dt, $J(\text{C},\text{P})=136.6$); 26.8 (q); 25.9 (q); 25.1 (q); 24.5 (q); 16.37 (dq, $J(\text{C},\text{P})=6.5$); 16.24 (dq, $J(\text{C},\text{P})=7.1$).

$^{31}\text{P-NMR}$: 29.2 ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_9\text{P}$ (410.40):

Ber. C 49.75, H 7.61, P 7.55

Gef. C 49.48, H 7.68, P 7.36.

(3,4:5,6-Di-O-Isopropyliden-D-manno-2-heptulosyl)phosphonsäure-diethylester (160)

Eine Lösung von **159** (26.97 g, 61.1 mmol) in abs. EtOH (135 ml) wurde bei RT zu einer äthanolischen Lösung (1.2 L) von $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{OK}$ (35.1 g, 313 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde bei 52-55°C für 2 Std gerührt, dann auf 12°C gekühlt und mit 100% AcOH versehen bis die Lösung pH = 6 zeigte. Das eingeeengte Reaktionsgemisch wurde in H_2O (300 ml) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (5x 300 ml) extrahiert. Normales Aufarbeiten und FC (Kieselgel, AcOEt/Hexan/MeOH 100:100:2.3) gab **159** (8.69 g, 32.2%) und **160** (18.18 g, 67.4%).

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) 0.55.

$[\alpha]_D(25) = +27.9^\circ$ ($c=1.2$, CHCl_3).

IR (CHCl_3): 3560w, 3400w v. br., 2990s, 2935m, 2908m, 2460w, 1717s, 1475w, 1453w, 1443w, 1383s, 1372s, 1155s, 1070-1020s, 972s, 880m.

$^1\text{H-NMR}$: 4.54 (d, $J=7.6$, H-C(3)); 4.38 (dd, $J=7.5$, $J(\text{C},\text{P})=2.0$, H-C(4)); 4.22-4.01 (m, 1 H-C(6), 2 H-C(7), 2x POCH_2); 4.74-4.62 (m, H-C(5)); 3.55 (dd, $J=14.0$, $J(\text{C},\text{P})=23.0$, H-C(1)); 3.22 (dd, $J=14.0$, $J(\text{C},\text{P})=22.2$, H'-C(1)); 2.27 (d, OH); 1.48 (s, CH_3); 1.42 (s, 2 CH_3); 1.34 (dt, $J=7.1$, $J(\text{C},\text{P})=0.5$, 2x POCH_2CH_3 und CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 202.1 (d, $J(\text{C},\text{P})=6.9$); 110.0 (s); 109.3 (s); 80.7 (dd, $J(\text{C},\text{P})=1.5$); 77.0 (d); 76.2 (d); 70.5 (d); 66.7 (t); 62.7 (dt, $J(\text{C},\text{P})=6.3$); 62.5 (dt, $J(\text{C},\text{P})=6.4$); 37.7 (dd, $J(\text{C},\text{P})=130.3$), 26.7 (q); 26.6 (q); 26.2 (q); 25.2 (q); 16.2 (q); 16.1 (q).

$^{31}\text{P-NMR}$: 32.2 ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{PO}_9$ (410.40):

Ber. C 49.76, H 7.61, P 7.55;

Gef. C 49.48, H 7.84, N 7.39.

**(3,4:5,6-Di-O-Isopropyliden-D-glycero-L-erythro-2,5-heptodiulosyl)-
phosphonsäurediethylester (161).**

Eine Lösung von $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (12.6 ml, 90.3 mmol) in CH_2Cl_2 (35 ml) wurde bei -60°C zu einem Gemisch von DMSO (11.1 ml) und CH_2Cl_2 (75 ml) getropft und für 10 Min gerührt. Dann wurde eine Lösung von **160** (15.1 g, 36.8 mmol) in CH_2Cl_2 (35 ml) innerhalb 15 Min zugetropft und für 90 Min bei -60°C gerührt. Et_3N (21.6 ml) wurde zugetropft und bei -60°C für 1 Std gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O (150 ml) versehen und mit CH_2Cl_2 (3x 150 ml) ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 Phasen wurden mit ges. CuSO_4 (150 ml) und H_2O (150 ml) gewaschen. Normales Aufarbeiten gab rohes **161** (15.95 g). Eine anal. reine Probe wurde durch FC (Kieselgel) erhalten.

R_f (AcOEt) 0.37.

IR (CHCl_3): 3600-3200w, 2942m, 2917m, 1734s, 1562m (br.), 1447 w (br.), 1385s, 1377s, 1152s, 1060s, 1030s, 970s, 858s.

$^1\text{H-NMR}$: 5.04 (d, $J=5.5$, H-C(3)); 4.88 (t, $J=6$, H-C(6)); 4.86 (d, $J=5.6$, H-C(4)); 4.3-4.1 (m, 2 H-C(7) und 2x POCH_2); 3.59 (dd, $J=13.8$, $J(\text{H,P})=22.6$, H-C(1)); 3.21 (dd, $J=13.8$, $J(\text{H,P})=22.8$, H'-C(1)); 1.47 (s, CH_3); 1.45 (s, CH_3); 1.42 (s, CH_3); 1.41 (s, CH_3); 1.35 (dt, $J=7$, $J(\text{H,P})=0.5$, POCH_2CH_3); 1.34 (dt, $J=7$, $J(\text{H,P})=0.5$, POCH_2CH_3).

Die Zuordnung der Signale zu H-C(3) und zu H-C(4) ist nicht bewiesen.

$^{13}\text{C-NMR}$: 204.4 (s); 200.0 (s); 112.6 (s); 110.9 (s); 81.1 (d); 78.5 (d); 78.1 (d); 65.5 (t); 62.6 (dt, $J(\text{C,P})=6$); 62.5 (dt, $J(\text{C,P})=6$); 37.8 (dt, $J(\text{C,P})=128.6$); 25.9 (q); 25.8 (q); 25.6 (q); 25.0 (q); 16.1 (q); 16.0 (q).

$^{31}\text{P-NMR}$: 31.7 ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{P}$ (408.38)

Ber. C 50.00, H 7.16, P 7.58

Gef. C 49.70, H 7.42, P 7.35

(3aS, 6aS, 4'S)- und (3aS, 6aS, 4'R)-3a,6a-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(2,2-dimethyl-dioxalan-4-yl)-4-H-cyclopenta-1,3-dioxol-4-on (**162**) und (**163**).

Eine Suspension von rohem **161** (15.95 g), KHCO_3 (3.77 g) und 18-Krone-6 (10.2 g) in Benzol (1.4 L) wurde bei 70-80°C für 4 Std gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O (700 ml) gewaschen und die H_2O -Phasen mit Et_2O (2x 700 ml) extrahiert. Normales Aufarbeiten der gesammelten org. Phasen und FC (Kieselgel, Hexan/ Et_2O 1:1) gab ein Gemisch von **162** und **163** (3.04 g, 32.5% bzgl. **160**).

Daten des Gemisches von **162** und **163**:

R_f (AcOEt/Toluol 2:1) 0.60

$[\alpha]_D(25) = +44.1^\circ$ ($c=1.8$, CHCl_3).

IR (CHCl_3): 2995m, 2940m, 1727s, 1626m, 1455w, 1377s, 1140s (br.), 1075s (br.), 995w, 964w, 939w, 870m.

$^1\text{H-NMR}$: **162**: 6.19 (d, $J=1.5$, H-C(7)); 5.14 (d, $J=5.8$, H-C(2)); 5.05 (dt, $J=7$, 1.5, H-C(5)); 4.53 (d, $J=5.8$, H-C(3)); 4.33(dd, $J=7$, 8.5, H-C(6)); 3.86 (dd, $J=7$, 8.5, H'-C(6)); 1.49 (s, CH_3); 1.46 (s, CH_3); 1.41 (s, 2x CH_3).

163: 6.20 (dd, $J=1.2$, 0.4, H-C(7)); 5.15 (d, $J=5.6$, H-C(2)); 4.82 (ca. dt, $J=7$, 1.1, H-C(5)); 4.55 (dd, $J=6.4$, 0.4, H-C(3)); 4.35 (dd, $J=8.6$, 6.8, H-C(6)); 3.84 (dd, $J=8.5$, 7.2, H'-C(6)); 1.49 (s, CH_3); 1.46 (s, CH_3); 1.41 (s, 2x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: **162**: 201.4 (s); 173.4 (s); 129.2 (d); 115.5 (s); 110.5 (s); 77.9 (d); 77.5 (d); 73.6 (d); 67.5 (t); 27.3 (q); 26.0 (2x q); 25.5 (q).

163: 201.4 (s); 173.7 (s); 128.1 (d); 115.6 (s); 109.9 (s); 78.1 (d); 77.7 (d); 74.7 (d); 68.3 (t); 27.2(q); 25.9 (2x q); 25.6 (q).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (254.28)

Ber. C 61.41, H 7.14

Gef. C 61.36, H 7.23.

2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-pseudo- β -D-mannose 166 und 2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-pseudo- α -L-gulose 167.

Ein Gemisch von **162** und **163** (1.76 g, 6.93 mmol) in MeOH (70 ml) wurde mit 10% Pd/C (10%) bei RT für 30 Min hydriert, dann durch Celite filtriert und eingeeengt. Die Wiederholung der Hydrierung mit frischem Katalysator gab rohes **164** und **165** (2.14 g), das in MeOH (57 ml) aufgenommen und mit $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (8.3 g) versehen wurde. Zur klaren Lösung gab man bei RT innerhalb 1-2 Min NaBH_4 (270 mg) in kleinen Portionen bei. Nach 30 Min wurde H_2O (50 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben und dieses mit Et_2O (5x 50 ml) extrahiert. Normales Aufarbeiten und FC (Kieselgel; AcOEt/Hexan 1:2) gab 1.46 g (81.6%) eines Gemisches von **166** und **167**. Durch Kristallisation aus Hexan wurde reines **167** erhalten.

Daten von **167**: Smp. 72°C; R_f (AcOEt/Toluol 2:1): 0.32; $[\alpha]_D(25) = +21.2^\circ\text{C}$ ($c=1.1$, CHCl_3).

IR (KBr): 3485s, 2990s, 2980s, 2955m, 2935m, 2920m, 2905m, 2885m, 2860w, 1455m, 1404m, 1383s, 1370s, 1280m, 1246s, 1231m, 1210s, 1157m, 1152m, 1138m, 1100s, 1067s, 1056s, 1038m, 1004m, 987m, 978m, 964w, 949w, 930w, 918w, 881m, 852m, 841s, 817m.

$^1\text{H-NMR}$: 4.46 (t, $J(1,2)=J(2,3)=5.4$, H-C(2)); 4.44 (t, $J(3,2)=J(3,4)=5.4$, H-C(3)); 4.19-4.13 (m, H-C(6) und H-C(5)); 3.88 (Sept., $J(1,3)=J(1,\text{H}'-7)=5.4$, $J(1,\text{H}-7)=J(\text{OH})=10.8$, H-C(1)); 3.74-3.67 (m, H-C(6)); 2.31 (d, $J=10.8$, OH, Austausch mit D_2O); 2.16 (ca. quint., $J(\text{H}'-7,\text{H}-7)=11.5$, $J(\text{H}'-7,1)=J(\text{H}'-7,4)=5.5$, H'-C(7)); 1.66 (m, H-C(4)); 1.57 (ddd, $J(\text{H}-7, \text{H}'-7)=12$, $J(\text{H}-7, 1)=11$, $J(\text{H}-7,4)=10$, H-C(7)); 1.47 (s, CH_3); 1.41 (s, CH_3); 1.36 (s, CH_3); 1.31 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 110.8 (s), 108.8 (s); 79.3 (d); 79.0 (d); 76.4 (d); 72.3 (d); 68.3 (t); 42.7 (d); 34.4 (t); 27.0 (q); 25.6 (q, $2\times\text{CH}_3$); 24.0 (q).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (258.31):

Ber. C 60.45, H 8.58

Gef. C 60.54, H 8.67.

$^{13}\text{C-NMR}$ von **166** (aus dem Gemisch): 110.6 (s); 108.8 (s); 79.1 (d); 78.5 (d); 74.6 (d); 72.26 (d); 68.0 (t); 42.63 (d); 31.9 (t); 27.0 (q); 25.6 ($2\times\text{q}$); 24.1 (q).

2,3-O-Isopropyliden-pseudo-D-lyxose (171).

Ein ca. 2:1 Gemisch von **166** und **167** (150 mg, 0.58 mmol) in AcOH (1 ml) und H₂O (1.5 ml) wurde für 5.5 Std bei RT gerührt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand in eine 0.025 M Na₂HPO₄/KH₂PO₄ Puffer-Lösung aufgenommen (pH 6.8, 7 ml), bei RT mit NaJO₄ (200 mg, 0.94 mmol) versehen und 75 Min gerührt. BaCO₃ (200 mg, 1 mmol) wurde beigegeben und für 10 Min heftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und bei RT mit NaBH₄ (150 mg, 4 mmol) versehen. Nach 15 Min wurde 100% AcOH zugegeben bis das pH der Lösung 7-7.5 betrug. Nach dem Einengen wurde das Rohprodukt in H₂O aufgenommen und für 20 Std mit CH₂Cl₂ kontinuierlich extrahiert. Die org. Phase wurde wie üblich aufgearbeitet und nach Filtration durch Kieselgel (AcOEt/MeOH 19:1) resultierten 93 mg (85.2%) von **171**.

Smp. 80°C; R_f (AcOEt/MeOH 10:1) 0.32; [α]_D(25) = + 0.5° (c=2.3, MeOH).

IR (KBr): 3600-3100v.s, 2985s, 2960m, 2930s, 2900s, 2882s, 2835m, 1478m, 1453s, 1430m, 1384s, 1372s, 1341m, 1318m, 1279s, 1259m, 1239s, 1218s, 1172s, 1160s, 1133s, 1090s, 1030s, 1010s, 991s, 969s, 940s, 909w, 880s, 858m, 829m, 810m, 801m.

¹H-NMR: 4.66 (ca. t, J=5.5, H-C(3)); 4.49 (t, J=5.5, H-C(2)); 3.96 - 3.88 (m, H-C(1)); 3.85 (dd, J=11.1, 4.1, H-C(5)); 3.75 (dd, J=11.0, 6.8, H'-C(5)); 2.35 (br. s, OH); 2.15 (br. s, OH); 1.9-1.8 (m, H-C(6) und H-C(4)); 1.65-1.55 (m, H'-C(6)); 1.50 (s, CH₃); 1.35 (s, CH₃).

¹³C-NMR: 110.7 (d); 80.3 (s); 79.1 (d); 72.3 (d); 61.6 (t); 40.3 (d); 32.2 (t); 25.6 (q); 24.0 (q).

C₉H₁₆O₄ (188.22):

Ber. C 57.43, H 8.57

Gef. C 57.69, H 8.61.

2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-pseudo-α-D-mannofuranosylazid (174).

Vorschrift siehe **175**.

R_f (Hexan/AcOEt 2:1) 0.42.

[α]_D(25) = -4.9° (c=CHCl₃, c=1.3).

IR (CHCl₃): 2990s, 2940m, 2875w, 2100s, 1452w, 1438m, 1381s, 1373s, 1155s, 1113w, 1066s, 1056s, 993m, 962w, 888m, 844m.

¹H-NMR: 4.73 (t, J=5.1, H-C(3)); 4.41 (dd, J=5.4, 1.3, H-C(2)); 4.26 (dt, J=8.8, 6.2, H-C(5)); 4.02 (dd, J=8.3, 6.1, H-C(6)); 3.96 (ca. d, J=4.4, H-C(1)); 3.67 (dd, J=8.3, 6.2, H-C(6)); 2.28-2.15 (m, H-C(4)); 1.77 (dt, J=13.0, 4.8, H-C(7)); 1.54 (ca. dd, J=13, 6, H-C(7)); 1.44 (s, CH₃); 1.43 (s, CH₃); 1.38 (s, CH₃); 1.31 (s, CH₃).

¹³C-NMR: 110.5 (s); 108.8 (s); 84.2 (d); 79.7 (d); 74.6 (d); 67.8 (t); 65.6 (d); 45.5 (d); 29.4 (t); 26.9 (q); 25.8 (q); 25.6 (q); 23.8 (q).

C₁₃H₂₁N₃O₄ (283.33):

Ber. C 55.11, H 7.47, N 14.83

Gef. C 55.29, H 7.45, N 14.87.

2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-pseudo-β-L-gulofuranosylazid (175).

(CF₃SO₂)₂O (1.2 ml, 7.3 mmol) wurde bei -30°C zu einem Gemisch von CH₂Cl₂ (15 ml) und Py (5 ml) getropft. Nach 20 Min wurde zur entstandenen weissen Suspension bei -30°C eine Lösung von **167** (1.00 g, 3.87 mmol) in CH₂Cl₂ während 5 Min zugetropft und für 15 Min gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser (50 ml) gegossen und mit CH₂Cl₂ (4x 50 ml) extrahiert. Übliches Aufarbeiten und Trocknen am HV für 2 Std gab 1.64 g an Rohprodukt. Dieses wurde in abs. DMF (5.5 ml) aufgenommen und bei RT zu einer heftig gerührten Suspension von NaN₃ (2 g, 33 mmol) in DMF gegeben, die Tetramethylharnstoff (0.2 ml) enthielt. Nach 15 Min wurde das Reaktionsgemisch mit H₂O (50 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (6x 50 ml) extrahiert. Übliches Aufarbeiten, Trocknen am HV und Filtration durch Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:1) gab 1.02 g (93%) von **175**.

Aus einem Gemisch der Alkohole **166** und **167** resultierte durch ein gleiches Vorgehen ein Gemisch der Azide **174** und **175**, das mit MPLC (Hexan/AcOEt 10:1) getrennt werden konnte.

R_f (Hexan/AcOEt 2:1) 0.48.

[α]_D(25) = -0.9° (c=1.2, CHCl₃).

IR (CHCl₃): 2985s, 2935s, 2970w, 2100s, 1451w, 1440w, 1380s, 1372s, 1160s, 1110m, 1060s, 993m, 910w, 895m, 885m, 860m, 841m.

$^1\text{H-NMR}$: 4.53 (t, $J=5.2$, H-C(3)); 4.44 (dd, $J=5.5$, 1.4, H-C(2)); 4.17 (ca. dd, $J=7.0$, 5.4, H-C(6)); 4.13 (dt, $J=9.2$, 6.0, H-C(5)); 3.99 (d, $J=4.5$, H-C(1)); 3.75 (ca. dt, 6.3, 1.5, H'-C(6)); 2.18-2.08 (m, H-C(4)); 2.03 (br. dd, $J=13$, 6, H-C(7)); 1.94 (dt, $J=13.0$, 4.6, H'-C(7)); 1.43 (s, CH_3); 1.41 (s, CH_3); 1.36 (s, CH_3); 1.26 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 110.7 (s); 108.9 (s); 84.7 (d); 79.9 (d); 76.5 (d); 68.5 (t); 65.6 (d); 45.7 (d); 32.1 (t); 27.0 (q); 25.8 (q); 25.7 (q); 23.7 (q).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (283.33):

Ber. C 55.11, H 7.47, N 14.83

Gef. C 55.29, H 7.45, N 14.87.

2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-pseudo- β -L-gulofuranosylamin (176).

Eine methanolische Suspension (26 ml) von **175** (1.155 g, 4.08 mmol) und 10% Pd/C (165 mg) wurde für 30 Min hydriert. Filtration durch Celite und Einengen gab das Amin **176** (1.06 g). Das Rohprodukt wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt. Eine anal. reine Probe wurde durch Kristallisation aus Hexan erhalten.

Smp. 82-84°C; R_f (AcOEt/Hexan 1:2) 0.03, (AcOEt/MeOH 2:1) 0.47; $[\alpha]_D(25) = +50.8^\circ$ ($c=1.1$, CHCl_3).

IR: 3650-3100m, 2990s, 2940m, 2900m, 1625w (v.br.), 1456w, 1443w, 1381s, 1372s, 1249s, 1210s, 1160s, 1093m, 1060s, 1035m, 993m, 958w, 798m.

$^1\text{H-NMR}$: 4.58 (t, $J=5.4$, H-C(3)); 4.26 (br. dd, $J=5.6$, 1.2, H-C(2)); 4.23-4.08 (m, H-C(6) und H-C(5)); 3.78-3.67 (m, H'-C(6)); 3.47 (d, $J=4.7$, H-C(1)); 2.43-2.26 (m, H-C(4)); 1.92 (dt, $J=12.7$, 5.0, H-C(7)); 1.72 (dd, $J=12.9$, 5.9, H'-C(7)); 1.42 (s, CH_3); 1.40 (s, CH_3); 1.37 (s, CH_3); 1.25 (s, CH_3); 1.19 (s, NH_2 , Austausch mit D_2O).

$^{13}\text{C-NMR}$: 109.9 (s); 108.5 (s); 87.5 (d); 80.5 (d); 77.1 (d); 68.7 (t); 56.1 (d); 45.2 (d); 35.5 (t); 27.0 (q); 25.9 (q); 25.7 (q); 23.7 (q).

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (257.33):

Ber. C 60.68, H 9.01, N 5.44

Gef. C 60.42, H 9.25, N 5.70.

(3R)- und (3S)-N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-pseudo- β -L-gulofuranosyl)-3-phenyl-oxaziridin (178 und 179).

Eine methanolische Lösung (19 ml) von **176** (1.015 g, 3.94 mmol) wurde mit Benzaldehyd (0.45 ml, 4.04 mmol) und wasserfreiem Na_2CO_3 (940 mg) versehen und bei RT für 20 Std gerührt. Filtration unter Feuchtigkeitsausschluss, Einengen und Trocknen am HV für 2 Std führte zu einem Rückstand, der in THF (30 ml) aufgenommen wurde. Diese Lösung wurde mit Eiswasser gekühlt und 4-Chlorperbenzoesäure (1.37 g, 8 mmol, [177]) wurde beigegeben, wobei sich die gelbe Lösung augenblicklich entfärbte. Nach 4 Std Rühren bei 0°C wurde verdünnte NaOH (40 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben (pH 8-9) und mit CH_2Cl_2 (4x 40 ml) extrahiert. Übliches Aufarbeiten und FC (Kieselgel; Et_2O /Hexan 5:1) gab ein Gemisch von **178** und **179** (1.033g, 72.5%) im Verhältnis 3:1 ($^1\text{H-NMR}$).

Daten des Gemisches: R_f (Et_2O /Hexan 1:3) 0.21 ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{J}_2$). $[\alpha]_D(25) = +36.0^\circ$ ($c=1.4$, CHCl_3).

IR (CHCl_3): 3090w, 3070w, 2985s, 2935m, 2870w, 1456m, 1440w, 1399m, 1311m, 1296w, 1160s, 1110m, 1085w, 1058s, 1027m, 1011m, 970m, 904m, 851s, 840m.

$^1\text{H-NMR}$: **178** (Hauptisomere): 7.45-7.36 (m, 5 H); 4.83 (dd, $J=5.5$, 1.1, H-C(2'')); 4.69 (t, $J=5.3$, H-C(3'')); 4.56 (s, H-C(1'')); 4.19 (dd, $J=7.9$, 5.8, H-C(6'')); 4.12 (ddd, $J=9.3$, 6.9, 5.9, H-C(5'')); 3.72 (dd, $J=7.6$, 7.1, H'-C(6'')); 2.74 (d, $J=5.7$, H-C(1'')); 2.45-2.37 (m, H-C(4'')); 2.03 (dt, $J=12.9$, 5.9, H-C(7'')); 1.93 (dd, $J=13.3$, 6.6, H'-C(7'')); 1.43 (CH_3); 1.34 (2x CH_3); 1.30 (CH_3).

179 (Nebenisomere): 7.45-7.36 (m, 5 H); 4.65 (s, H-C(1'')); 4.55 (t, $J=5.5$, H-C(3'')); 4.46 (d, $J=5.5$, 1.1, H-C(2'')); 4.23-4.17 (m, H-C(6'') und H-C(5'')); 3.78-3.73 (m, H'-C(6'')); 2.58-2.48 (m, H-C(4'')); 2.30 (dd, 13.4, 6.0, H'-C(7'')); 2.79 (d, $J=5.1$, H-C(1'')); 1.99 (dt, $J=12.4$, 5.0, H-C(7'')); 1.46 (CH_3); 1.43 (CH_3); 1.39 (CH_3); 1.24 (CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: **178** (Hauptisomere): 134.4 (s); 130.1 (d); 128.4 (d); 127.5 (d); 110.3 (s); 108.7 (s); 84.4 (d); 81.1 (d); 80.5(d); 77.1 (d); 76.0 (d); 68.6 (d); 46.1 (d); 31.7 (t); 26.9 (q); 26.0 (q); 25.7 (q); 23.8 (q).

179 (Nebenisomere): 134.4 (s); 130.1 (d); 128.4 (d); 127.6 (d); 110.7 (s); 108.8 (s); 83.1 (d); 80.8 (d); 80.3 (d); 76.8 (d); 76.1 (t); 68.6 (d); 45.5 (d); 32.4 (t); 27.0 (q); 26.0 (q); 25.7 (q); 23.8 (q).

$C_{20}H_{27}NO_5$ (361.44):

Ber. C 66.45, H 7.53, N 3.88

Gef. C 66.53, H 7.70, N 3.68.

N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden-pseudo- β -L-gulofuranosyl)-phenyl-methan-imin N-oxide (180).

Ein Gemisch von **178** und **179** (in zwei Portionen von 200 mg geteilt, 1.106 mmol) wurde für 3 Min bei 20 Torr im Kugelrohrföfen auf 200°C erwärmt. Das gelb-braune Öl wurde auf Kieselgel chromatographiert (Et_2O /Hexan 1:1) und es resultierten 220 mg (55%) des Nitrons **180** und 91 mg (22.8%) der Edukte **178** und **179**. **180** wurde aus Et_2O /Hexan umkristallisiert.

Smp. 123-124°C; R_f (Hexan/*i*-PrOH 10:1) 0.29 (H_2SO_4/J_2); $[\alpha]_D^{25} = -23.5^\circ$ ($c=1.1$, $CHCl_3$); UV (MeOH): .294 (20941).

IR (KBr): 3080w, 3060w, 3020w, 2985m, 2940m, 2905w, 1581m, 1566w, 1488w, 1460w, 1452m, 1430w, 1380s, 1370m, 1346w, 1323w, 1309w, 1287m, 1260m, 1252m, 1210s, 1162s, 1151s, 1140w, 1118m, 1075s, 1050s, 990m, 970w, 925w, 905w, 876s, 862w, 852w, 815w, 795w, 752w, 694m.

1H -NMR: 8.21-8.17 (m, 2 H); 7.48 (s, H-C(1)); 7.43-7.40 (m, 3 H); 5.06 (d, $J=5.4$, H-C(2')); 4.74 (t, $J=5.5$, H-C(3')); 4.44(d, $J=7.0$, H-C(1')); 4.20 (dd, $J=7.9$, 5.8, H-C(6')); 3.92 (ddd, $J=9.5$, 7.0, 6.0, H-C(5')); 3.76 (dd, $J=7.6$, 7.2, H'-C(6')); 2.95 (dddd, $J=12.0$, 9.6, 7.0, 5.6, H-C(4')); 2.41 (dd, $J=14.1$, 7.0, H-C(7')); 2.28 (ddd, $J=14.1$, 11.7, 7.2, H'-C(7')); 1.46 (s, CH_3); 1.40 (s, CH_3); 1.36 (s, CH_3); 1.29 (s, CH_3).

^{13}C -NMR: 133.7 (d); 130.4 (d); 130.2 (s); 128.39 (d); 128.35 (d); 110.8 (s); 108.6 (s); 85.0 (d); 81.8 (d); 79.8 (d); 77.2 (d); 68.6 (t); 47.1 (d); 34.7 (t); 26.8 (q); 26.2 (q); 25.7 (q); 23.9 (q).

$C_{20}H_{27}NO_5$ (361.44):

Ber. C 66.46, H 7.53, N 3.88

Gef. C 66.26, H 7.71, N 3.99.

7. Vergleich der Addition von Tris(trimethylsilyl)phosphit an das N-Glycosylnitron 104 und das Pseudozucker-nitron 180.

(1S)- und (1R)-N-(2,3:5,6-di-O-Isopropyliden-pseudo- β -L-gulo-furanosyl)-1-hydroxyamino-1-phenyl-methylphosphonsäuredimethylester (182 und 183).

i) Katalyse mit HClO_4 : Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ gemäss der allgemeinen Vorschrift IIA. Siehe *Tabelle 10*. Zum Reaktionsgemisch wurde MeOH (0.5 ml) gegeben, für 3 Min gerührt und soviel CH_2N_2 zugetropft, dass eine bleibende Gelbfärbung der Reaktionslösung auftrat. Der Überschuss an CH_2N_2 wurde mit AcOH zerstört. Nach dem Einengen wurde das Reaktionsgemisch in MeOH aufgenommen und nach 5 Min, wie oben beschrieben, erneut mit CH_2N_2 behandelt. Aus 41 mg (113 μmol) **180** wurden 41 mg (77 %) **182** und **183** erhalten.

ii) Katalyse mit ZnCl_2 : Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ gemäss der allgemeinen Vorschrift IIB. Siehe *Tabelle 10*. Methanolyse wie oben beschrieben, jedoch bei 0°C. **182** und **183** liessen sich durch FC (Hexan/i-PrOH 5:1) auf Kieselgel trennen. **182** konnte auch durch Kristallisation (Et_2O /Hexan) aus dem Gemisch von **182** und **183** erhalten werden.

Daten von (1R)-182: Smp. 149°C R_f (Hexan/i-PrOH 5:1) 0.26 ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{J}_2$).

IR (KBr): 3700-3100m, 3280s, 3065w, 3030w, 2980m, 2970m, 2935m, 2915m, 2870w, 2850w, 2827w, 1493w, 1457m, 1410w, 1385m, 1380m, 1370m, 1290w, 1273m, 1250m, 1233s, 1204s, 1180m, 1175m, 1170m, 1162m, 1155m, 1085m, 1063s, 1045s, 1030s, 1025s, 972w, 943w, 916w, 908w, 885m, 864w, 843w, 832m, 809w, 794w, 768w, 742m, 704m.

$^1\text{H-NMR}$: 7.56-7.49 (m, 2 H); 7.44-7.31 (m, 3 H); 6.29 (br. s, OH Austausch mit D_2O); 4.77 (d, $J=5.4$, H-C(2'')); 4.53 (t, $J=5.8$, H-C(3'')); 4.50 (d, $J(\text{H,P})=17.6$, H-C(1'')); 4.12 (dd, $J=7.6$, 5.8, H-C(6'')); 4.04 (dt, $J=9.0$, 5.9, H-C(5'')); 3.79 (d, $J(\text{H,P})=11.0$, OMe); 3.68 (dd, $J=7.3$, 6.1, H'-C(6'')); 3.25 (br. d, $J=7$, H-C(1'')); 2.43-2.21 (m, H-C(4'')); 2.19-1.84 (m, H-C(7') und H'-C(7'')); 1.36 (s, CH_3); 1.324 (s, CH_3); 1.319 (s, CH_3); 1.27 (s, CH_3).

^{13}C -NMR: 133.6 (d, $J(\text{C},\text{P}) = 4.4$); 130.4 (dd, $J(\text{C},\text{P}) = 7.0$); 128.4 (dd, $J(\text{C},\text{P}) = 1.8$); 128.3 (d); 110.5 (s); 108.4 (s); 82.2 (d); 81.2 (d); 69.4 (dd, $J(\text{C},\text{P}) = 13.6$); 68.9 (dd, $J(\text{C},\text{P}) = 163.8$); 68.7 (t); 53.26 (dq, $J(\text{C},\text{P}) = 4.9$); 53.14 (dq, $J(\text{C},\text{P}) = 7.1$); 45.7 (d); 32.7 (t); 26.9 (q); 26.3 (q); 25.6 (q); 24.3 (q).

^{31}P -NMR: 25.0 ppm.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_8\text{P}$ (471.49):

Ber. C 56.04, H 7.27, N 2.97, P 6.57

Gef. C 55.83, H 7.48, N 2.95, P 6.30.

Daten von (1R)-183:

R_f (Hexan/*i*-PrOH 5:1) 0.21 ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{J}_2$).

IR (KBr): 3700-3100m, 3275s, 3060w, 3030w, 2983s, 2957m, 2935m, 2905m, 2855m, 1640w (br), 1497w, 1463m, 1454m, 1380m, 1327s, 1265m, 1245s, 1214s, 1207s, 1181m, 1167m, 1120w, 1100m, 1070s, 1497w, 1463m, 1454m, 1380m, 1327s, 1265m, 1245s, 1214s, 1207s, 1181m, 1167m, 1120w, 1100m, 1070s, 1050s, 1036s, 1020s, 973w, 948w, 932w, 923w, 903w, 883w, 857w, 843w, 828m, 788m, 758m, 724m, 705m.

^1H -NMR: 7.53-7.48 (m, 2 H); 7.40-7.30 (m, 3 H); 6.62 (s, OH, Austausch mit D_2O); 4.83 (d, $J = 5.6$, H-C(2'')); 4.52 (t, $J = 5.7$, H-C(3'')); 4.43 (d, $J(\text{H},\text{P}) = 20.0$, H-C(1'')); 4.17 (dd, $J = 7.7$, 5.8, H-C(6'')); 4.05 (dt, $J = 9.4$, 6.2, H-C(5'')); 3.78 (d, $J(\text{H},\text{P}) = 10.8$, OMe); 3.72 (dd, $J = 7.7$, 6.3, H'-C(6'')); 3.46 (d, $J(\text{H},\text{P}) = 10.5$, OMe); 3.10 (d, $J = 6.0$, H-C(1'')); 2.46-2.26 (m, H-C(4'')); 2.08 (br. dd, $J = 12.5$, 6.4, H-C(7'')); 1.70 (dt, $J = 12.0$, 6.4, H'-C(7'')); 1.45 (s, CH_3); 1.37 (s, CH_3); 1.32 (s, CH_3); 1.20 (s, CH_3).

^{13}C -NMR: 132.2 (d, $J(\text{C},\text{P}) = 2.8$); 130.6 (dd, $J(\text{C},\text{P}) = 7.1$); 128.4 (d); 109.7 (s); 108.5 (s); 85.1 (d); 80.5 (d); 77.8 (d); 68.62 (t); 68.60 (dd, $J(\text{C},\text{P}) = 15.8$); 67.3 (dd, $J(\text{C},\text{P}) = 168.1$); 53.34 (dq, $J(\text{C},\text{P}) = 6.6$); 53.21 (dq, $J(\text{C},\text{P}) = 7.1$); 46.5 (d); 29.1 (t); 27.0 (q); 26.0 (q); 25.7 (q); 23.8 (q).

^{31}P -NMR: 25.6 ppm.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_8\text{P}$ (471.49):

Ber. C 56.04, H 7.27, N 2.97, P 6.57

Gef. C 56.18, H 7.48, N 2.79, P 6.43.

(1S)- und (1R)-N-(2,3:5,6-Di-O-Isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-1-hydroxyamino-1-phenyl-methylphosphonsäuredimethylester (185 und 186).

i) Katalyse mit HClO_4 : Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ gemäss der allgemeinen Vorschrift IIA. **104** (163 mg, 0.45 mmol), $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ (0.25 ml), -45°C , HClO_4 (2 μl , 14 mmol). Methanolyse und Veresterung mit CH_2N_2 (siehe oben) nach 5 Min.

^{31}P -NMR des Rohgemisches: **185**: 23.9 ppm (1.0), **186**: 25.8 ppm (16.1).

ii) Katalyse mit ZnCl_2 : Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ gemäss der allgemeinen Vorschrift IIB. **104** (280 mg, 0.77 mmol), ZnCl_2 (0.2 mg, 1.47 μmol), $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ (0.5 ml), Rückfluss (24 Std). Methanolyse und Veresterung mit CH_2N_2 wie früher beschrieben. FC (AcOEt) gab 290 mg (79.5%) von **185** und 29.4 mg (8.1%) von **186**.

^{31}P -NMR des Rohgemisches: **185**: 23.8 ppm (11.0), **186**: 26.2 ppm (1.0).

Daten von **185**: R_f (AcOEt) 0.30 ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{J2}$); $[\alpha]_{\text{D}}(25) = +27.7^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3).

IR (KBr): 3700-3100s, 3240s, 3060m, 3030m, 2990s, 2955s, 2935m, 2855m, 2830w, 1630m (br), 1496m, 1462m, 1454m, 1445m, 1381s, 1372s, 1237s, 1220w, 2990s, 2955s, 2935m, 2855m, 2830w, 1630m (br), 1496m, 1462m, 1454m, 1445m, 1381s, 1372s, 1237s, 1220s, 1196m, 1162m, 1128m, 1115s, 1100s, 1055s, 1030s, 977w, 955w, 946m, 938w, 926w, 914w, 892w, 854s, 840m, 822m, 788s, 776m, 647m, 637m, 600s.

^1H -NMR: 7.63-7.58 (m, 2 H-Ph); 7.38 (m, 3 H-Ph); 7.21 (s, OH); 5.08(d, $J = 6.0$, H-C(2')); 4.85 (s, H-C(1')); 4.78 (dd, $J = 6.0, 4.0$, H-C(3')); 4.39 (d, $J(\text{H,P}) = 20.5$, H-C(1)); 4.15-4.05 (m, H-C(5')); 3.91 (dd, $J = 8.6, 4.0$, H-C(6')); 3.83 (d, $J(\text{H,P}) = 10.8$, OCH_3); 3.8-3.7 (m, H-C(4')); 3.33 (d, $J(\text{H,P}) = 10.5$, OCH_3); 3.13 (dd, $J(\text{H,P}) = 8.6, 4.9$, H-C(6')); 1.45 (s, CH_3); 1.32 (s, 2 CH_3); 1.30 (s, CH_3).

^{13}C -NMR: 134.5 (d, $J(\text{C,P}) = 2.9$); 130.1 (dd, $J(\text{C,P}) = 7.3$); 128.1 (d); 112.0 (s); 108.9 (s); 100.6 (dd, $J(\text{C,P}) = 16.2$); 84.0 (d); 83.7 (d); 80.6 (d); 73.0 (d); 67.4 (dd, $J(\text{C,P}) = 163.7$); 66.8 (t); 53.5 (dq, $J(\text{C,P}) = 7.6$); 53.3 (dq, $J(\text{C,P}) = 7.4$); 26.6 (CH_3); 25.9 (CH_3); 25.1 (CH_3), 24.3 (CH_3).

^{31}P -NMR: 23.8 ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_9\text{P}$ (473.46):

Ber. C 53.27, H 6.81, N 2.96, P 6.54

Gef. C 53.46, H 7.04, N 3.12, P 6.35.

Daten von 186: R_f (AcOEt) 0.26 ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{J}_2$); $[\alpha]_{\text{D}}(25) = +58.6^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3).

IR (CHCl_3): 3530w, 3250m, 3090w, 3060w, 3030w, 2990s, 2955m, 2880w, 2855w, 1491w, 1453m, 1381s, 1372s, 1160s, 1112s, 1065s (br), 1040s (br), 973m, 954m, 923w, 887m.

^1H -NMR: 8.26 (s, OH); 7.6-7.5 (m, 2 H); 7.4-7.3 (m, 3 H); 5.15(d, $J = 6.1$, H-C(2')); 4.86 (dd, $J = 6.1$, 4.3, H-C(3')); 4.73 (d, $J(\text{H,P}) = 13.6$, H-C(1)); 4.51-4.45 (m, H-C(4')); 4.46 (s, H-C(1')); 4.12 (d, $J = 5.6$, H-C(6')); 3.80 (d, $J(\text{H,P}) = 11.0$, OCH_3); 3.27 (d, $J(\text{P,H}) = 10.3$, OCH_3); 1.48 (CH_3); 1.40 (2x CH_3); 1.21 (CH_3).

^{13}C -NMR: 132.9 (d, $J(\text{C,P}) = 6.9$); 130.1 (dd, $J(\text{C,P}) = 6.8$); 128.7 (dd, $J(\text{C,P}) = 1.9$); 128.5 (d, $J(\text{C,P}) = 2.6$); 111.8 (s); 109.0 (s); 95.6 (dd, $J(\text{C,P}) = 15.9$); 84.6 (d); 84.1 (d); 80.7 (d); 73.9 (d); 66.9 (t); 65.5 (d, $J(\text{C,P}) = 167.8$); 53.2 (dq, $J(\text{C,P}) = 7$); 26.8 (q); 25.7 (q); 25.3 (q); 23.9 (q).

^{31}P -NMR: 25.8 ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_9\text{P}$ (473.46):

Ber. C 53.27, H 6.81, N 2.96, P 6.54

Gef. C 53.53, H 7.05, N 3.05, P 6.41.

Tabelle 10: Die Diastereoselektivität der Addition von $P(OSiMe_3)_3$ an die Nitrone **104** und **180** und an Gemische von **104** und **180** bestimmt durch ^{31}P -NMR Spektroskopie der Rohprodukte.

180	104	Lsm.	Temp.	Katalysator	Zeit	Verhältnis ^{a)} von 182 : 183	Verhältnis ^{a)} von 185 : 186
60 mg (166 µmol)	—	1 ml	-45°C	HClO ₄ (1.0 ml, 7 µmol)	10 Min	1 (25.25) : 1 (25.79)	—
15 mg (41 µmol)	15 mg (41 µmol)	0.5 ml	-45°C	HClO ₄ (0.5 ml, 4 µmol)	10 Min	1 (25.10) : 1 (25.74)	1 (23.79) : 17 (26.08)
30 mg (83 µmol)	—	0.5 ml	-45°C	HClO ₄ (12 ml, 84 µmol)	3 Min	1 (25.15) : 1 (25.73)	—
30mg (83 µmol)	120 mg(330 µmol)	2.5 ml	Rückfl.	ZnCl ₂ (0.8 mg, 6 µmol)	48 Std	4 (25.17) : 1 (25.78)	11 (23.89) : 1 (26.22)
30mg (83 µmol)	—	0.5 ml	Rückfl.	ZnCl ₂ (1.1 mg, 8 µmol)	24 Std	3 (25.21) : 1 (25.77)	—
30mg (83 µmol)	60 mg (165 µmol)	1.5 ml	RT	ZnCl ₂ (34 mg, 250 µmol)	24 Std	1 (25.23) : 1 (25.91)	1 (23.95) : 15 (26.07)
30mg (83 µmol)	—	0.5 ml	RT	ZnCl ₂ (12 mg, 81 µmol)	24 Std	1 (25.33) : 1 (25.88)	—

a) Die chemischen Verschiebungen (ppm) sind in Klammern angegeben.

Zusammenfassung

Ausgehend von N-Glycosylnitronen wird die asymmetrische Synthese von enantiomerenreinen oder einen hohen Enantiomerenüberschuss aufweisenden N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren und α -Aminophosphonsäuren beschrieben. Eine analytische, chromatographische Methode (HPLC) zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von α -Aminophosphonsäuren wird vorgestellt. Der Einfluss des Ringsauerstoffes bei der Addition von Nucleophilen an N-Glycosylnitrone auf die Reaktivität dieser Verbindungen wird untersucht. Die Ergebnisse stützen die Hypothese eines kinetischen anomeren Effektes.

Die Kondensation des Oxims **99** mit entsprechenden Aldehyden gab nach Kristallisation ausschliesslich die (Z)-konfigurierten C-Alkyl- und C-Aryl-N-glycosylnitrone **101-105** in Ausbeuten von 50-83%. N.O.e-Experimente ($^1\text{H-NMR}$) an den Nitronen **101**, **102** und **104**, sowie eine rechnerische Konformationsanalyse der Modellverbindung **M**, weisen auf das bevorzugte Vorliegen einer O-endo ähnlichen Konformation hin, die als reaktive Konformation postuliert wird.

Die Addition von Lithiumdialkylphosphiten an das Nitron **101** bei -70°C gab die N-Glycosyl-N-hydroxy- α -aminophosphonsäureester **110-114** mit Diastereomerenüberschüssen von 78-92% in hohen Ausbeuten. Die Diastereoselektivität wurde $^{31}\text{P-NMR}$ spektroskopisch und durch HPLC bestimmt. Das (1S)-konfigurierte Diastereomere konnte stets aus dem Gemisch durch Kristallisation erhalten werden. Glykosidspaltung, Hydrogenolyse und Desalkylierung von **110-114** führten zu optisch reinem (+)-(S)-Phosphaserin **106** (34-45% bzgl. **99**). Die absolute Konfiguration von (+)-**106** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des N-(3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropionyl)-Derivates **122** überprüft.

Analog wurde aus dem Nitron **102** und Lithiumdiethylphosphit ein Gemisch der diastereomeren N-Glycosyl-N-hydroxy- α -aminophosphonsäureester **124** erhalten, aus dem sich das bevorzugt gebildete (1S)-konfigurierte Produkt durch Kristallisation abtrennen liess. Aus (1S)-**124** wurde (+)-(S)-Phosphavalin **81** wie oben beschrieben erhalten (42% bezogen auf **99**). Eine Diastereoselektivität der Phosphitaddition von 92% wurde durch HPLC- und NMR-Analyse des "Mosher"-Derivates **128** bestimmt. Die Diastereomerenreinheit von Phosphavalin **81** wurde am Camphansäurederivat **129** bestimmt ($> 93\%$ nach $^{31}\text{P-NMR}$).

Die Addition von Lithiumdiethylphosphit an das *in situ* hergestellte Nitron **16** gab den N-Glycosyl-N-Hydroxy- α -aminophosphonsäureester **132** (41%), der in (+)-(S)-Phosphaalanin **84** mit einer optischen Reinheit von 90-95% übergeführt wurde

(21% bzgl. **99**). Eine Diastereoselektivität der Phosphitaddition von 91% wurde am "Mosher"-Derivat **135** bestimmt.

Dialkylphosphitanionen reagierten nicht mit C-Aryl-N-glycosylnitronen, hingegen konnte Tris(trimethylsilyl)phosphit (PO_3SiMe_3)₃ unter (Lewis)-Säure-Katalyse an **104** und **105** addiert werden. Nach Methanolyse wurden die N-Hydroxy- α -aminophosphonsäuren **148** und **150** erhalten, die durch Hydrogenolyse in Ausbeuten von 75-92% (bezogen auf das Nitron) in die α -Aminophosphonsäuren **76** und **136** übergeführt wurden. Diese zeigten einen Enantiomerenüberschuss von bis zu 97%.

Die absolute Konfiguration der N-Glycosylphosphonsäureester hing von der Natur und - in einem Fall - von der Menge des Katalysators ab:

In Gegenwart von HClO_4 oder von $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ wurde nahezu unabhängig von der Katalysatormenge (0.02-1 Äquiv.) (+)-(R)-Phosphaphenylglycin **76** mit einer optischen Reinheit von 79-84%, respektive 90-93% erhalten. ZnCl_2 -Katalyse hingegen führte mit Spuren Mengen des Katalysators zu (-)-(S)-**76** (o.p. 79%) und mit äquimolarer Menge zu (+)-(R)-**76** (o.p. 82%).

Der Einfluss eines Heteroatoms im C-Substituenten des Nitrons, der auf die Bedeutung von Komplexbildungseffekten hinweist, wurde durch die Addition von $(\text{PO}_3\text{SiMe}_3)_3$ an die C-Alkylnitronen **101**, **102** und **103** abgeklärt:

Die Nitronen **102** und **103** zeigten eine den C-Arylnitronen **104** und **105** analoge Selektivität, die beim thiomethylsubstituierten Nitron **103** weniger ausgeprägt war.

In Gegenwart von $\text{Zn}(\text{TfO})_2$ wurde **103** in (+)-(R)-N-Hydroxyphosphamethionin **153** übergeführt (71%, e.e. 77%), aus dem (R)-Phosphamethionin **137** erhalten wurde (77% bezogen auf **103**, e.e. 79%). Katalyse mit Spuren Mengen an ZnCl_2 gab (+)-(S)-**137** (85%, e.e. 61%).

In Gegenwart von HClO_4 wurde ausgehend von **102** bevorzugt (+)-(R)-N-Hydroxyphosphavalin **152** (78%) gebildet, aus dem (-)-(R)-Phosphavalin **81** mit einer Enantiomerenreinheit von 95% erhalten wurde (71% bezogen auf **102**).

Unter katalytischen Bedingungen, die mit den Nitronen **102** - **105** deutlich bevorzugt (R)- α -Aminophosphonsäuren gaben, führten mit dem benzyloxysubstituierten Nitron **101** zu (S)-Phosphaserin **106** (HClO_4 : o.p. 30%, 1 Äquiv. ZnCl_2 : o.p. 2%) oder zu nur schwach angereichertem (R)-Phosphaserin **106** ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$: o.p. 17%).

Die absolute Konfiguration von 4-*tert*-Butyl-phenylphosphaglycin **136** und Phosphamethionin **137** wurde einerseits aus dem analogen Verhalten bei den unterschiedlich katalysierten Phosphitadditionen an die Nitronen **103** und **105** abgeleitet (im Vergleich mit **102** und **104**), andererseits aus dem chromatographischen Verhal-

ten der Naphthoylderivate **144** und **145** abgeleitet ("chiral recognition").

Die racemischen α -Aminophosphonsäuren **81**, **76**, **136** und **137** wurden in die N-Naphthoyl- α -aminophosphonsäuredimethylester **142**, **143**, **144** und **145** übergeführt, die sich durch HPLC auf einer chiralen stationären Phase ((R)-N-3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin) in die Enantiomeren auftrennen liessen. Analog wurden die Enantiomerenüberschüsse von nicht-racemischen Gemischen der α -Aminophosphonsäuren **76**, **81**, **136** und **137** bestimmt.

Die Synthese des β -L-konfigurierten Pseudozuckernitrons **180** ist in *Schema 32* (S. 79) und *34* (S. 81) zusammengefasst. Bei der Cyclisierung des Diketons **161** wurden die beiden am Zentrum C(5) epimeren Cyclopentenone **162** und **163** im Verhältnis 1: 2 gebildet (33% bzgl. **160**). Bei diesem Cyclisierungsschritt epimerisierten auch die Zentren C(2) und C(3) (in **160**) teilweise.

Der Vergleich der Addition von $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ an das N-Glycosylnitron **104** und das Pseudozuckernitron **180** unter verschiedenen katalytischen Bedingungen (HClO_4 , 0.01 und 1 Äquiv. ZnCl_2) zeigte, dass der Ringsauerstoff im Glycosylrest sowohl die Reaktivität der Nitronfunktion drastisch erhöht, als auch die Diastereoselektivität der Addition wesentlich mitbestimmt (*Abb. 22*, S. 84). Dies ist in Übereinstimmung mit dem Postulat eines stereoelektronischen Effekts im Übergangszustand, nämlich dem kinetischen anomeren Effekt.

Die in den Kapiteln 4.1 und 4.2 beschriebenen Ergebnisse sind in [178-180] veröffentlicht.

Literaturverzeichnis.

- [1] M. Raban, K. Mislow, Modern Methods for the Determination of Optical Purity, in "Topics in Stereochemistry", Eds. N.L. Allinger, E.L. Eliel, Vol. 2, p. 199, Wiley & Sons, New York (1967).
- [2] D. Valentine Jr., K.K. Chan, C.G. Scott, K.K. Johnson, K. Toth, G. Sancy, J.Org.Chem. **1976**, *41*, 62.
- [3] L. Pasteur, Ann. Chim. Phys. **1848**, *24*, 442.
- [4] L. Pasteur, Ann. Chim. **1853**, *38*, 437.
- [5] L. Pasteur, C.R. Hebd. Seances Acad. Sci **1858**, *46*, 615.
- [6] G.M. Whiteside, C.-H. Wong, Angew. Chem. **1985**, *97*, 617.
- [7] J.B. Jones, Enzymes as chiral catalyst, in 'Asymmetric Synthesis', Ed: J.D. Morrison, Vol.5, p. 309, Academic Press, London (1985).
- [8] W. Marckwald, Ber. **1904**, *37*, 1368.
- [9] W. Marckwald, Ber. **1904**, *37*, 349.
- [10] J.B. Cohen, T.S. Patterson, Ber. **1904**, *34*, 1012.
- [11] E. Fischer, Ber. **1894**, *27*, 3189 (1894); siehe auch: K. Freudenberg, Emil Fischer and His Contribution to Carbohydrate Chemistry, in Advances in Carbohydrate Chemistry, Ed. M.L. Wolfrom, Vol. 21, p. 1, Academic Press, New York (1960).
- [12] J.D. Morrison, H.S. Mosher, Asymmetric Organic Reactions, Prentice Hall, New Jersey (1971).
- [13] Y. Izumi, A. Tai, Stereodifferentiating Reactions, Academic Press, New York (1977).
- [14] D. Seebach, Synthesis of Enantiomerically Pure Compounds, in "Modern Synthetic Methods", Vol.4, Ed.: R. Scheffold, Springer-Verlag, Berlin (1986).
- [15] D. Seebach, V. Prelog, Angew. Chem. **1982**, *94*, 696.
- [16] a) A. Vasella, Chiral Building Blocks in Enantiomer Synthesis - ex Sugars, in "Modern Synthetic Methods", Vol.1, Ed.: R. Scheffold, Salle + Sauerländer, Aarau (1980). b) B. Fraser-Reid, R.C. Anderson, Fortschr. Chem. Org. Naturst. **1980**, *39*, 1. c) S. Hanessian, Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach, in "Organic Chemistry Series", Vol.3, Ed.: J.E. Baldwin, Pergamon Press, Oxford (1983).
- [17] T.D. Inch, G.J. Lewis, G.L. Sainsbury, D.J. Sellers, Tetrahedron Lett. **1969**, 3567.
- [18] a) M. Yamashita, K. Hiramatsu, M. Yamada, N. Suzuki, S. Inokawa, Bull.

- Chem. Soc. Jpn. **1982**, *55*, 2917. b) K. Onuma, T. Ho, A. Nakamura, Bull. Chem. Soc. Jpn. **1980**, *53*, 2016. c) W.R. Cullen, Y. Sugi, Tetrahedron Lett. **1978**, 1635. d) Idem, Chem. Lett. **1979**, 39.
- [19] a) H.B. Kagan, T.P. Dang, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1971**, 481. b) Idem, J. Am. Chem. Soc. **1972**, *94*, 6429. c) W.S. Knowles, M.J. Sabacky, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1971**, 481. d) W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard, Ann. N.Y. Acad. Sci. **1970**, *172*, 232. e) L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, Angew. Chem Int. Ed. Engl. **1968**, *7*, 941.
- [20] Y. Nakamura, S. Saito, Y. Morita, Chem. Soc. Jpn. **1980**, *7*.
- [21] D. Lafont, D. Sinou, G. Descotes, J. Org. Chem. **1979**, *169*, 87.
- [22] T.H. Johnson, G. Rangarajan, J. Org. Chem. **1980**, *45*, 62.
- [23] T.H. Johnson, K.C. Klein, S. Thomen, J. Mol. Catal. **1981**, *12*, 37.
- [24] a) S.R. Landor, B.J. Miller, A.R. Tatchell, J. Chem Soc. (C) **1966**, 1822. b) Idem, *ibid*, **1966**, 2280. d) Idem, *ibid*, **1967**, 197.
- [25] S.R. Landor, B.J. Mitchell, A.R. Tatchell, J. Chem. Soc. (C) **1967**, 197.
- [26] a) A. Hirao, S. Nakahama, D. Mochizuki, S. Itsumo, M. Ohawa, N. Yamazaki, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1979**, 807. b) A. Hirao, H. Mochizuki, S. Nakahama, N. Yamazaki, J. Org. Chem. **1979**, *44*, 1720.
- [27] a) J.D. Morrison, E.R. Grandbois, S.I. Howard, J. Org. Chem. **1980**, *45*, 4229. b) A. Hirao, H. Mochizuki, H.H.A. Zovrob, I. Igarashi, S. Itsumo, M. Ohawa, S. Nakahama, N. Yamazaki, Agric. Biol. Chem. **1981**, *45*, 693.
- [28] H.C. Brown, B.T. Cho, W.S. Park, J. Org. Chem. **1986**, *51*, 3398.
- [29] H.C. Brown, W.S. Park, B.T. Cho, J. Org. Chem. **1986**, *51*, 1934.
- [30] a) H.L. Cohen, G.F. Wright, J. Org. Chem. **1953**, *18*, 432. b) N. Allentoff, G.F. Wright, *ibid*, **1957**, *22*, 1. c) G. Blomberg, J. Coops, Rec. Trav. Chim. **1964**, *83*, 1083. d) P. Vink, C. Blomberg, A.D. Vreugdeuhil, F. Bickelhaupt, Tetrahedron Lett. **1966**, 6419.
- [31] M. Kawana, S. Emoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **1967**, *40*, 2168.
- [32] D.J. Cram, F.A.A. Elhafez, J. Am. Chem. Soc. **1952**, *74*, 5828.
- [33] a) V. Prelog, Helv. Chim. Acta **1953**, *36*, 308. b) V. Prelog, Bull. Soc. Chim. France **1956**, 987.
- [34] D.J. Cram, D.R. Wilson, J. Am. Chem. Soc. **1963**, *85*, 1245.
- [35] a) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, Tetrahedron Lett. **1968**, 2199. b) Idem, *ibid*, **1968**, 2205.
- [36] J.W. Cornforth, R.H. Cornforth, K.K. Mathew, J. Chem. Soc. **1959**, 112.
- [37] G.J. Karabatsos, J. Am. Chem. Soc. **1967**, *89*, 1367.
- [38] N. T. Anh, O. Eisenstein, Nouv. J. Chim. **1967**, *1*, 61.
- [39] M. Kawana, S. Emoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **1966**, *39*, 910.

- [40] M. Kawana, S. Emoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **1968**, *41*, 259.
- [41] a) H.C. Brown, G.G. Pai, J. Org. Chem. **1985**, *50*, 1384. b) H.C. Brown, G.G. Pai, P.D. Jadhaw, J. Am. Chem. Soc. **1984**, *106*, 1531.
- [42] a) S. David, J. Eustache, A. Lubineau, J. Chem. Soc. Perkin I **1974**, 2274. b) S. David, A. Lubineau, A. Thieffry, Tetrahedron **1978**, *34*, 299. c) S. David, A. Lubineau, J.-M. Vatele, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1978**, 535.
- [43] a) E. Fischer, Ber. *1903*, *36*, 2575. b) Idem, ibid **1901**, *34*, 629.
- [44] A. McKenzie, J. Chem. Soc. **1935**, 104.
- [45] A. Vasella, Helv. Chim. Acta **1977**, *60*, 426.
- [46] A. Vasella, Helv. Chim. Acta, **1977**, *60*, 1273.
- [47] a) A. Vasella, R. Voeffray, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1981**, 97. b) A. Vasella, R. Voeffray, J. Diess, R. Huguenin, Helv. Chim. Acta **1983**, *66*, 1241.
- [48] A. Vasella, R. Voeffray, Helv. Chim. Acta **1982**, *65*, 1953.
- [49] H.M. Felber, Synthese reaktiver α -Chlornitrosoether - Asymmetrische Diels-Alder- und En-Reaktionen mit α -Chlornitrosoderivaten von Kohlenhydraten, Dissertation, Technische Universität München, 1988.
- [50] a) H. Felber, G. Kresze, H. Braun, A. Vasella, Tetrahedron Lett. **1984**, *25*, 5381. b) H. Felber, G. Kresze, R. Prewo, A. Vasella, Helv. Chim. Acta **1986**, *69*, 1137.
- [51] R.B. Woodward, H. Baer, J. Am. Chem. Soc. **1948**, *70*, 1161.
- [52] a) A. Lubineau, H. Baer, J. Org. Chem. **1987**, *52*, 1001. b) Idem, Tetrahedron. Lett. **1985**, *26*, 2653.
- [53] H. Kunz, W. Sager, Angew. Chem. **1987**, *99*, 595.
- [54] A.J. Kirby, The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen, in "Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry", Vol. 15, Springer-Verlag, Berlin (1983).
- [55] R.U. Lemieux, R.K. Kullnig, H.J. Bernstein, W.G. Schneider, J. Am. Chem. Soc. **1958**, *80*, 6098.
- [56] N.S. Zefirov, Tetrahedron **1977**, *33*, 3193.
- [57] J.A. Hirsch, Table of Conformational Energies-1967, in "Topics in Stereochemistry", Eds. N.L. Allinger, E.L. Eliel, Vol. 1, p. 111, Wiley & Sons, New York (1968).
- [58] J.F. Stoddard, Stereochemistry of Carbohydrates, Wiley & Sons (1971).
- [59] J.T. Edward, Chem. Ind. (London) **1955**, 102.
- [60] M. Hayashi, H. Kato, Bull. Chem. Soc. Jpn **1980**, *53*, 270.
- [61] C. Romers, C. Altona, H.R. Buys, E. Havinga, Geometry and Conformational

Properties of Some Five- and Six-Membered Heterocompounds Containing Oxygen or Sulfur, in "Topics in Stereochemistry", Eds. N.L. Allinger, E.L. Eliel, Vol.4, p.39, Wiley & Sons, New York (1969).

- [62] S. David, O. Eisenstein, W.J. Hehre, L. Salem, R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc. **1973**, *95*, 3806.
- [63] O. Eisenstein, N.T. Anh, Y. Jean, A. Devaquet, J. Cantacuzene, L. Salem, Tetrahedron, **1974**, *30*, 1717.
- [64] R.U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **1954**, *9*, 1.
- [65] R.D. Guthrie, J.F. McCarthy, Chem. Biochem. **1967**, *22*, 11.
- [66] B. Fuchs, A. Ellencweig, E. Tartakovsky, P. Aped, Angew. Chem. **1986**, *98*, 289.
- [67] J.C. Martin. Ann. Chim. **1971**, *6*, 205.
- [68] M. Riediker, W. Graf, Helv. Chim. Acta **1979**, *62*, 2053.
- [69] R. U. Lemieux, Pure Appl. Chem. **1971**, *25*, 527.
- [70] a) W.F. Bailey, E.L. Eliel, J. Am. Chem. Soc. **1974**, *96*, 1798. b) E. Eliel, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1972**, *11*, 739.
- [71] R.U. Lemieux, Abstract of Papers, Am. Chem. Soc. **1959**, 135, 5E.
- [72] a) R.U. Lemieux, T.L. Nagabhushan, B. Paul, Can. J. Chem. **1972**, *50*, 773. b) R.U. Lemieux, S. Koto, Tetrahedron **1974**, *30*, 1933.
- [73] S. Perez, R.H. Marchessault, Carbohydr. Res. **1978**, *65*, 114.
- [74] M. Petrziika, D. Felix, A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta **1973**, *56*, 2950.
- [75] a) R.D. Bach, R.C. Badger, T.J. Lang, J. Am. Chem. Soc. **1979**, *101*, 2845. b) H.B. Bürgi, J.M. Lehn, G. Wipff, J. Am. Chem. Soc. **1974**, *96*, 1956.
- [76] P. Deslongchamps, Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry, in "Organic Chemistry Series", Vol.1, Ed.: J.E. Baldwin, Pergamon Press (1983).
- [77] a) M. Caron, T. Kawamata, L. Ruest, P. Soucy, P. Deslongchamps, Can. J. Chem. **1986**, *64*, 1781. b) A. Ndiwami, P. Deslongchamps, ibid **1986**, *84*, 1788.
- [78] A.S. Cieplak, J. Am. Chem. Soc. **1981**, *103*, 4540.
- [79] R. Voefray, N-Glycosyl-nitrones comme réactifs pour la synthèse asymétrique d'acides carboxyliques, d'amino-sucres et d'acides α -amino-phosphoniques, Thèse No 851, Université de Fribourg, 1983.
- [80] a) K.N. Houk, J. Sims, R.E. Duke, R.W. Stozier, J.K. George, J. Am. Chem. Soc. **1973**, *95*, 7287. b) K.N. Houk, J. Sims, L.R. Watts, L.J. Inskus, J. Am. Chem. Soc. **1973**, *95*, 7301.
- [81] Y. Tamura, Y. Miki, M. Ikeda, J.C.S. Perkin I **1976**, 1702.

- [82] a) Y. Inoye, J. Hara, H. Kakisawa, Chem. Lett. **1980**, 1407. b) J. Bjorgo, D.R. Boyd, D.C. Neill, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1974**, 478.
- [84] R. Huisgen, H. Hauck, H. Seidl, M. Burger, Chem. Ber. **1969**, 102, 1117.
- [85] B. Bernet, E. Krawczyk, A. Vasella, Helv. **1985**, 68, 2299.
- [86] P.M. Wovkulich, F. Barcelos, A.D. Batcho, J.F. Sereno, E.G. Baggiolini, B.M. Hennessy, M.R. Uskovic, Tetrahedron **1984**, 40, 2283.
- [87] a) R.E. Reeves, J. Am. Chem. Soc. **1949**, 71, 215. b) Idem, ibid, **1950**, 72, 1499. c) Idem, Adv. Carbohydrate Chemistry 6, 107 (1951). Siehe auch: H. Steinlin, A. Vasella, Helv. Chim. Acta **1979**, 62, 378.
- [88] P. Milliet, X. Lusinchi, Tetrahedron **1979**, 35, 43.
- [89] W.S. Wadsworth, W.D. Emmons, J. Am. Chem. Soc. **1961**, 83, 1733.
- [90] J.M.J. Tronchet, M.E. Mihaly, Helv. Chim. Acta **1972**, 55, 1266. b) Idem, Carbohydr. Res. **1973**, 31, 159.
- [91] H. Paulsen, M. Budzis, Chem. Ber. **1974**, 107, 1998.
- [92] J.M.J. Tronchet, E. Winter-Mihaly, J. Rupp, F. Barbalat-Rey, M. Geoffroy, Carbohydr. Res. **1985**, 136, 375.
- [93] M. Horiguchi, M. Kandatsu, Nature **1959**, 184, 901.
- [94] a) L.D. Quin, in "Topics in Phosphorous Chemistry", Eds. M. Grayson, E.J. Griffith, Interscience, New York, 1967, Vol. 4, p. 23. b) J.S. Kittredge, E. Roberts, Science **1969**, 164, 37. c) E. Nenzil, A. Cassaigne, Eposes Ann. Biochim. Med. **1980**, 165 - 210.
- [95] J.A. Alhadeff, G.D. Daves, Jr., Biochim. Biophys. Acta **1971**, 244, 211.
- [96] a) Idem, Biochemistry **1970**, 9, 4866. b) W.E. Roop, S.A. Tan, B.L. Roop, Anal. Biochem. **1971**, 44, 77.
- [97] P. Kafarski, P. Mastalerz, "Aminophosphonates: Natural Occurrence, Biochemistry and Biological Properties", Beiträge zur Wirkstofforschung, Heft 21, Berlin, 1984.
- [98] J.S. Kittredge, R.R. Hughes, Biochem. **1964**, 3, 991.
- [99] E.D. Korn, D.G. Dearborn, H.M. Fales, E.A. Sokoloski, J. Biol. Chem. **1973**, 248, 2257.
- [100] a) B.K. Park, A. Hirota, H. Sakai, Agric. Biol. Chem. **1976**, 40, 1905. b) Idem, ibid, **1977**, 41, 161. c) Idem, ibid, **1977**, 41, 573.
- [101] M. Okuhara, T. Goto, Drugs Exptl. Chim. Res. **1981**, 7, 559.
- [102] Eu. Patent 0 061 172 Kasai, Masaj 19.03.82
- [103] Z.S. Novikova, S.N. Zdorova, S.Ya. Skorobogatova, I.F. Lutsenko, Zh. Obshch. Khim. **1975**, 45, 2384 (Chem. Abstr. **1976**, 84, 74361z).

- [104] a) A.M. Cook, C.G. Daughton, M. Alexander, J. Bacteriol. **1978**, 133, 85.
b) D.L. Shinabarger, E.K. Schnitt, H.D. Braymer, A.D. Larson, Appl. Environ. Microbiol. **1984**, 48, 1049.
- [105] a) A.-M. Lacoste, E. Neuzil, C.R. Acad. Sci. Paris **1969**, 269D, 254.
- [106] a) J.M. La Nauze, H. Rosenberg, Biochim. Biophys. Acta **1967**, 148, 811.
b) Idem, ibid. **1968**, 165, 438. c) J.M. La Nauze, J.R. Coggins, H.B.F. Dixon, Biochem. J. **1977**, 165, 409. d) C. Dumora, A.-M. Lacoste, A. Cassaigne, Eur. J. Biochem. **1983**, 133, 119.
- [107] J.M. La Nauze, H. Rosenberg, D.C. Shaw, ibid **1970**, 212, 332.
- [108] A. Cassaigne, A.-M. Lacoste, E. Neuzil, C.R. Acad. Sci. **1976**, 282, 1637.
- [109] P. Mastalewicz, Postepy Biochemi **1969**, 18, 151.
- [110] H. Berger, P. Jones, D.J. Hanahan, Biochim. Biophys. Acta **1972**, 260, 617.
- [111] a) K. Prajer, J. Rachon, Z. Chemie **1975**, 15, 209. b) K.A. Petrov, V.A. Chanzov, T.S. Erokhina, Russ. Chem. Rev. **1973**, 43, 984.
- [112] P. Kafarski, B. Lejczak, P. Mastalerz, "Phosphono-peptides-Synthesis and Biological Activity", Beiträge zur Wirkstoffforschung, Heft 25, Berlin, 1985.
- [113] T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, K. Wakisaka, S. Haga, H. Sugi, K. Tanigawa, Y. Suski, K. Fukawa, O. Irino, O. Saita, S. Yamabe, Heterocycles **1981**, 16, 1205. a) J.G. Allen, F.R. Atherton, M.J. Hall, C.M. Hassall, S.W. Holmes, R.W. Lambert, W.J. Lloyd, L.J. Nisbet, P.S. Ringrose, Nature **1978**, 272, 56.
- [114] W.F. Gilmore, H.A. McBride, J. Am. Chem. Soc. **1972**, 94, 4361.
- [115] T. Glowinski, W. Sawka-Dobrowolska, J. Kowalik, P. Mastalerz, M. Soroka, J. Zon, Tetrahedron Lett. **1977**, 3965.
- [116] J. Zon, Polish J. Chem. **1981**, 55, 643.
- [117] A. Kotynski, W.J. Stec, J. Chem. Res. (S) **1978**, 41.
- [118] J.W. Huber, W.F. Gilmore, Tetrahedron Lett. **1979**, 3049.
- [119] Z.M. Kudzin, W.J. Stec, Synthesis **1978**, 469.
- [120] I. Hoppe, U. Schöllkopf, M. Nieger, E. Egert, Angew. Chem. **1985**, 97, 1066.
- [121] U. Schöllkopf, I. Hoppe, A. Thiele, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 555.
- [122] U. Schöllkopf, R. Schütze, Liebigs Ann. Chem. **1987**, 45.
- [123] B. Aebischer, A. Vasella, Helv. Chim. Acta **1983**, 66, 789.
- [124] E. Mihaly, Thèse No. 1715, Université de Genève, 1975.
- [125] G.M. Sheldrick, University of Göttingen, FRG, SHELXTL 3.0, 1981.
- [126] B. Lejczak, P. Kafarski, M. Soroka, P. Mastalerz, Synthesis **1984**, 572.
- [127] a) J. Zygmunt, P. Mastalerz, Pol. J. Chem. **1978**, 52, 2271. b) Idem, ibid, **1981**, 55, 411.

- [128] F.R. Atherton, M.J. Hassall, R.W. Lambert, P.S. Ringrose, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 677.
- [129] H. Goldwhite, B.C. Sanders, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2409.
- [130] a) G. A. Russell, F. Ros, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1506. b) R. Meuwly, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 997.
- [131] C. Benezra, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6890.
- [132] J.R. Neeser, J.M.J. Tronchet, E.J. Charollais, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 2112.
- [133] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11. b) Idem, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.
- [134] J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- [135] C.E. McKenna, M.T. Higa, N.H. Cheung, M.C. McKenna, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 155.
- [136] P. Kafarski, B. Lejczak, J. Szewczyk, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 2425.
- [137] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2773.
- [138] Z.H. Kudzin, A. Kotynsky, *Synthesis* **1980**, 1028.
- [139] a) J.H. Merrifield, G.Y. Lin, W.A. Kiel, J.A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5811. b) V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 402. c) N.E. Blair, F.M. Dirbas, W.A. Bonner, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 27. d) H. Wynberg, B. Feringa, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2831.
- [140] W.H. Pirkle, J.M. Finn, B.C. Hamper, J. Schreiner, J.R. Pribish, in 'Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry', Ed. E.L. Eliel, S. Otsuka, ACS Symposium Series No 185, Am. Chem. Soc. 1982, pp. 245-260.
- [141] C.C. Tam, K.L. Mattocks, M. Tischler, *Synthesis* **1982**, 188.
- [142] H.R. Kricheldorf, M. Fehrle, *Synthesis* **1974**, 420.
- [143] W.L. Tsai, K. Hermann, E. Hug, B. Rohde, A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2238.
- [144] W.C. Still, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [145] E. Bühler, G.B. Brown, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 265.
- [146] T.F. Emery, *Biochemistry* **1963**, *2*, 1041.
- [147] B.L. Mollert, I.J. McFarlane, E.E. Conn, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1977**, *31*, 343.
- [148] E. Breuer, R. Karaman, H. Leader, A. Goldblum, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 671.
- [149] M. Hoffmann, *Polish. J. Chem.* **1978**, *52*, 851.
- [150] J. Berlan, J. Besace, E. Stephan, P. Cresson, *Tetrahedr. Lett.* **1985**, *26*, 5765.
- [151] R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1598.

- [152] L. Kupczyk-Subotkowska, P. Mastalerz, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1983**, *21*, 485.
- [153] a) T. Poll, G. Helmchen, B. Bauer, *Tetrahedr. Lett.* **1984**, *25*, 2191. b) T. Poll, A. Sobczak, H. Hartmann, G. Helmchen, *Tetrahedr. Lett.* **1977**, 3965.
- [154] R. Bloch, L. Gilbert, *Tetrahedr. Lett.* **1987**, *28*, 423.
- [155] Quantum Chemistry Program Exchange (MOPAC) written by J.J.P. Stewart, Dewar Group, University of Texas at Austin, Austin, Texas 78712.
- [156] a) R.S. Sager, W.H. Watson, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 1358.
b) N.M. McConnell, R.O. Day, J.S. Word, *Acta Cryst.* **1986**, *C42*, 1094.
- [157] A. Boardman, R.W.H. Small, I.J. Worrall, *Acta Cryst.* **1983**, *C39*, 1005.
- [158] a) E.A. Amett, Quantitative Comparisons of Weak Organic Bases, in "Progress in Physical Organic Chemistry", Eds. S.G. Cohen, A. Streitwieser Jr., R.W. Taff, Vol. 1, p. 223, Wiley & Sons, N. Y. (1963). b) L.M. Trefonas, R.L. Flurry Jr., E.A. Meyers, R.F. Copeland, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2145. c) G.J. Karabatsos, R.A. Taller, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3923. d) Idem, *ibid*, 1968, *24*, 3347. e) G.J. Karabatsos, N. Hsi, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1079. f) E.W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5561.
- [159] M. Lim, V.E. Marquez, *Tetrahedr. Lett.* **1983**, *24*, 5559.
- [160] H.-J. Altenbach, W. Holzapfel, G. Smerat, S.H. Finkler, *Tetrahedr. Lett.* **1985**, *26*, 6329.
- [161] P. Coutrot, M. Snoussi, P. Savignac, *Synthesis* **1978**, 133.
- [162] E.J. Corey, G.T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654.
- [163] K. Omura, A.K. Sharma, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957.
- [164] P.A. Aristoff, *Syn. Commun.* **1983**, *13*, 145.
- [165] M. Lim, V.E. Marquez, *Tetrahedr. Lett.* **1983**, *24*, 4051.
- [166] J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
- [167] K.W. Buck, F.A. Fahim, A.B. Foster, A.R. Perry, M. H. Quadir, J.M. Webber, *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 14.
- [168] G.D. Kini, W.J. Hennen, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4436.
- [169] T. Polonski, A. Chimiak, *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.* **1979**, *27*, 459.
- [170] G. Grundke, W. Keese, M. Rimper, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 73.
- [171] a) C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", 2. Ed., p. 67-71, Cornell University Press, Ithaca (1969).
- [172] a) L.M. Stock, *J. Chem. Educ.* **1972**, *49*, 400. b) S. Ehrenson, Theoretical Interpretations of the Hammett and Derivative Structure-Reactivity Relationships, in "Progress in Physical Organic Chemistry", Vol. 2, p 195 (1964). c) W.F. Reynolds, *Polar Substituent Effects*, 14, 165-203 (1963).

- [173] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, p. 23-32, Wiley & Son, New York, p23-32.
- [174] R.K. Müller, R. Keese, *Grundoperationen der organischen Chemie*, Juris-Verlag (1977).
- [175] *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck, Darmstadt (1984).
- [176] C.G. Overberger, J.P. Anselme, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 592.
- [177] N.N. Schwartz, J.H. Blimbergs, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1976.
- [178] R. Huber, A. Knierzinger, E. Krawczyk, J.-P. Obrecht, A. Vasella, in 'Organic Synthesis: an Interdisciplinary Challenge', *Proceedings of 5th IUPAC Symposium on Organic Synthesis*, Ed. J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill, Blackwell Scientific Publications, 1985, 255-265.
- [179] R. Huber, A. Knierzinger, J.-P. Obrecht, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1730.
- [180] R. Huber, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1461.

DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich bei allen Kollegen, die mir mit Hinweisen, Ratschlägen und Anregungen beim Ausführen dieser Arbeit geholfen haben. Den Herren Dr. J.-P. Obrecht und Dr. A. Knierzinger danke ich für ihren grossen Beitrag bei der Synthese des Phosphaserins. Frau Verena Strasser danke ich für die Unterstützung bei der Synthese des Pseudozuckers.

Ein besonderer Dank gilt den Servicelaboratorien des Organisch-Chemischen Instituts. Frau L. Wymann und Herrn U. Piantini bin ich für die Aufnahme der NMR-Spektren verpflichtet, Herrn Dr. R.W. Kunz zudem für seine Hilfe bei den AM1-Rechnungen. Herrn H. Frohofer danke ich für die vielen Mikroanalysen und IR-Spektren.

Herrn Dr. R. Prewé und den Herren Dr. J. Dale und P. Schönholzer, Zentrale Forschungseinheiten, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, danke ich für die Röntgenstrukturanalysen.

Bei den Bibliothekarinnen V. Herdeg und M. Dörig bedanke ich mich für Ihre unauffällige Hilfe.

CURRICULUM VITAE

Am 25. Juni 1954 wurde ich, Rolf Ernst Huber, Bürger von Wädenswil (ZH), in Schaffhausen geboren. Nach der Primar- und Sekundarschule in Neuhausen besuchte ich zuerst die Kantonsschule Schaffhausen und dann die AKAD in Zürich, die ich 1975 mit der eidgenössischen Maturität Typ C abschloss.

Im Wintersemester 1975/76 immatrikulierte ich mich an der Abteilung IV (Chemie) der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich. Im Frühjahr 1976 setzte ich mit dem Studium für ein Jahr aus. Im Herbst 1980 legte ich das Diplom ab, mit Organischer Chemie im Hauptfach und Anorganischer und Physikalischer Chemie im Nebenfach. Die Diplomarbeit («Beitrag zur Synthese des Monoterpens Karahanaenon») führte ich im Arbeitskreis von Prof. D. Arigoni unter Leitung von Dr. H.-J. Borschberg aus.

Im Oktober 1981 trat ich der Forschungsgruppe von Prof. Vasella bei und begann im Herbst 1982 mit den experimentellen Arbeiten der hier vorliegenden Dissertation.

Seit März 1983 bin ich als Assistent am Organisch-Chemischen Institut der Universität Zürich tätig.

Während meiner Ausbildung besuchte ich Vorlesungen und Kurse bei folgenden Professoren und Lehrbeauftragten:

an der ETH: G. Anderegg, D. Arigoni, A. Bauder, B. Böhlin, H.-B. Bürgi, J.D. Dunitz, A. Eschenmoser, R.R. Ernst, P. Feyerabend, G. Geier, G. Huber, W. Graf, H.H. Günthard, O. Jeger, F. Kneubühl, B. Magyar, K. Meier, W.M. Meier, R. Meyer, J.F. Oth, H. Primas, W. Schneider, J. Seibl, W. Simmon, W. Stumm, L.M. Venanzi, U. Wild.

an der UNI: K. Bernauer, H. Heimgartner, M. Karpf, M. Rey, P. Ruedi, A. Vasella, W.D. Woggon, A. Wytenbach.

Zürich, April 1988

